

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster/W.
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

109. Band · Heft 4



Urban & Schwarzenberg · München · Berlin · Wien 1957

Inhalt

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Innsbruck

- Prof. Dr. F. Schemin zky und Dr. W. Schmidt, Nutzzeit, Minimalzeit und Chronaxie. Mit 2 Abbildungen 245

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Dr. H. Bader und Doz. Dr. E. Kap al, Über die Bedeutung der Wandmuskulatur für die elastischen Eigenschaften des Aortenwindkessels. Mit 3 Abb. . . 250

- Experimentelle Untersuchungen über die Druck-Volumbeziehung von Gummischläuchen. I. Mitteilung. Mit 10 Abbildungen 262

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster/W.

- Dr. O. Wiegmann, H. G. Kraft und Dr. J. Küper, Der Einfluß der Schlagfrequenz auf Aktionspotentiale (AP) und Mechanogramme (MG) des Herzstreifens in verschiedenen Temperaturbereichen. Mit 5 Abbildungen . . 270

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Dr. A. Bleichert und Prof. Dr. R. Wagner, Über den Frequenzgang der Pupillenreaktion auf Licht. Mit 8 Abbildungen 281

Aus dem Zoologischen Institut der Universität Würzburg

- Dr. Dietrich Burkhardt, Die Übertragereigenschaften elektrophysiologischer Versuchsanordnungen. Mit 10 Abbildungen 297

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84, von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 12, Ruf 53 3 35, 51 5 46, von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 51 0 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 26, Thierschstraße 11, erbeten.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Innsbruck

Nutzzeit, Minimalzeit und Chronaxie *

Von F. Scheminzky (Innsbruck) und W. Schmidt (Innsbruck)

Mit 2 Textabbildungen

Eingegangen am 20. Februar 1957

Aus zahlreichen elektrophysiologischen Arbeiten ist bekannt, daß der Reizerfolg eines überschwelligen galvanischen Stromes z. B. an einem Muskel oder Nerven nicht bloß von der Reizstärke, sondern auch von der Stromflußzeit abhängt. Läßt man die Reizstärke konstant, verkürzt aber die Stromflußzeit von sehr langer Dauer ausgehend allmählich bis auf kürzeste Zeiten, so lassen sich hintereinander drei Versuchsphasen unterscheiden: in der ersten ändert sich der Reizerfolg nicht, in der zweiten nimmt er bis zum Verschwinden ab, in der dritten bleibt der Reiz vollkommen unwirksam. Ungeändert bleibt der Reizerfolg in der ersten Phase solange, als die Verkürzung der Stromflußzeit nur eben jenen Teil des Stromes abschneidet, der für den vollen Reizerfolg nicht notwendig, also „nutzlos ist“; in Erweiterung eines schon vorher von Hermann² aufgestellten Begriffes hat Gildemeister³ die für den vollen Reizerfolg unbedingt notwendige Stromflußdauer „Nutzzeit“ genannt. Wird diese Nutzzeit bei weiterer Verkürzung des Stromflusses unterschritten, so nimmt der Reizerfolg in der zweiten Phase zwangsläufig ab, bis die Minimalzeit für diese Reizstromstärke erreicht wurde. Wird in der dritten Phase schließlich auch diese noch unterschritten, so bleibt eben ein Reizerfolg überhaupt aus. Nutzzeit und Minimalzeit hängen weiters nicht nur von der Erregbarkeit des gereizten Objektes ab, sondern auch von der jeweiligen Reizstromstärke; besonders für die Minimalzeit sind die Beziehungen gut durchuntersucht und finden in der bekannten Reizzeit-Spannungskurve von Hyperbelform ihren Ausdruck. Aus dieser ergibt sich, daß zu jeder Reizstärke für das gleiche Objekt im gleichen physiologischen Zustand auch eine bestimmte Minimalzeit gehört. Für die Minimalzeit der verdoppelten Schwellenreizstärke hat Lapicque⁴ den Sonderausdruck „Chronaxie“ in die Reizphysiologie eingeführt; dieser Autor definiert selbst als Chronaxie jene Zeitdauer des galvanischen

* Vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in Graz 1955¹.

Stromes, mit welcher die Schwellenerregung bei doppelter Intensität des Schwellenwertes — der von *Lapicque* „Rheobase“ genannt wurde —, erreicht wird.

Eine solche Auffassung vertrat bisher jedenfalls auch der eine der Verff.; diese wurde allerdings erschüttert, als er im Zusammenhang mit einer falschen Antwort auf eine Prüfungsfrage die Definition der Chronaxie in den gebräuchlichen Hand- und Lehrbüchern der Physiologie nachzuschlagen begann. In 15 einschlägigen Werken fand sich nur sechsmal eine den vorausgegangenen Erörterungen entsprechende Darstellung. In den übrigen neun Fällen wurde die Chronaxie einmal als Quotient aus Rheobase und Zeitschwelle bezeichnet, zweimal wohl als Minimalzeit definiert, aber mit der Zusatzbemerkung „die man auch Nutzzeit nennt“, und schließlich sechsmal überhaupt als Nutzzeit für die doppelte Schwelle gekennzeichnet; die letzten sechs Fälle schließen auch Lehrbücher der Physiologie ein, die von den Studierenden recht häufig benutzt werden.

Diese Diskrepanz veranlaßte uns, den Zusammenhang zwischen der Stärke eines überschwelligen Reizes und seiner Nutzzeit bzw. Minimalzeit nochmals experimentell am Froschmuskel und Froschnerven zu überprüfen.

Methodik

Die Reizung erfolgte in üblicher Weise mit einer als Spannungsteiler geschalteten Meßbrücke, zu der sich das Präparat im Nebenschluß befand. Im Hauptkreis der Brücke war eine 10-V-Akkumulatorenbatterie sowie der eine als Unterbrecher benützte Kontakt eines Lucas-Pendels* eingeschaltet; der Nebenschluß enthielt außer dem Präparat und einem hochohmigen Vorschaltwiderstand noch den zweiten als Kurzschluß geschalteten Kontakt des Pendels. Als Versuchsobjekte dienten der Gastrocnemius bzw. das Ischiadicus-Gastrocnemius-Präparat von *Rana esculenta*. Bei der direkten Muskelreizung wurden eingestochene Nadelelektroden benutzt, bei der indirekten Platinelektroden; da es hier nur auf die Feststellung der prinzipiellen Verhältnisse und nicht auf exakte Chronaxiebestimmungen ankam, konnte bei den Muskelversuchen auf eine Kurarisierung, in allen Fällen auf die Verwendung unpolarisierbarer Elektroden verzichtet werden.

Während des Versuchsverlaufes wurde zuerst die Schwellenspannung für Dauerschließung bestimmt; nach Verdopplung der Reizspannung erfolgte dann die eigentliche Reizung mit einer zunächst sicher über der Nutzzeit liegenden Stromflußdauer, mit welcher 2 bis 4 Muskelkontraktionen aufgezeichnet wurden. Bei stufenweiser Verringerung der Stromflußzeit erfolgt immer wieder die Registrierung von 2 Muskelzuckungen, solange bis kein Reizerfolg mehr zu erzielen war. Während der Registrierung stand die Trommel des Kymographions still und wurde nur in den Reizpausen um ein Stück weiter bewegt.

Ergebnisse

Abbildung 1 zeigt als Beispiel für zahlreiche derartige Versuche das Ergebnis am Froschgastrocnemius. Die 4 zuerst bei Dauerstromschluß (D) erzielten Zuckungen weisen die gleiche Höhe auf, wie das Paar der Kontraktionen mit 28 msec. Bei 16,5 msec hat die Zuckungshöhe bereits ab-

* Herrn Ass. Dr. K. Job vom Innsbrucker Pharmakologischen Institut sind wir für die Hilfe bei der Nacheichung des Pendels mittels einer Braunschen Röhre sehr verbunden.

genommen, die Stromflußzeit ist also offenbar bereits so kurz geworden, daß der Reizstrom seine volle Wirkung nicht mehr hervorbringen kann; immer aber ist der Reizerfolg noch überschwellig. Bei fortschreitender weiterer Verkürzung der Stromschlußzeit wird die Kontraktion immer niedriger, um zwischen 0,35 und 0,15 msec zu verschwinden; jetzt ist offenbar auch die Minimalzeit für eine eben noch merkliche Stromwirkung unterschritten worden.

Abb. 1. Reizerfolg am Froschgastrocnemius mit galvanischen Stromstößen von doppelter Schwellenspannung, aber abnehmender Stromflußzeit. — Schwellenwert: 5,0 V; Reizspannung 10 V. — D: Dauerschließung; 28 bis 0,15 msec: Stromstöße entsprechender Zeitdauer (Lucas-Pendel). Jede Zuckungsgruppe wurde bei jeweils gleicher Stromflußzeit aufgezeichnet.

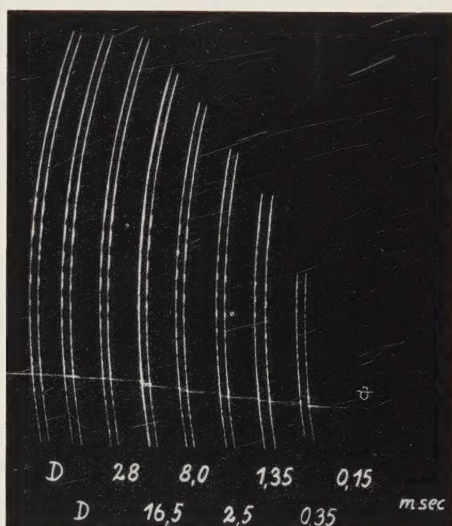


Abb. 2. Reizerfolg am Nerv-Muskelpräparat des Frosches mit galvanischen Stromstößen von doppelter Schwellenspannung, aber abnehmender Stromflußzeit. — Schwellenspannung: 0,1 V; Reizspannung 0,2 V. — D: Dauerschließung; 4,5 bis 0,15 msec: Stromstöße entsprechender Zeitdauer (Lucas-Pendel). Jedes Zuckungspaar wurde bei jeweils gleicher Stromflußzeit aufgezeichnet.

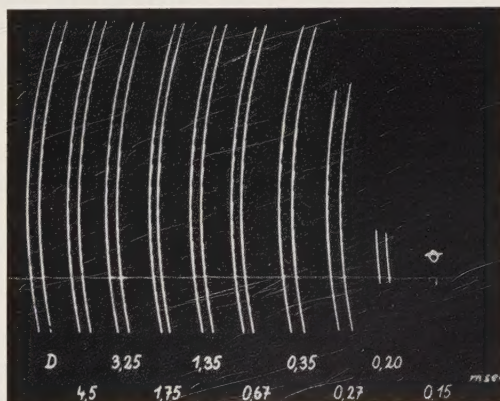


Abbildung 2 zeigt als Beispiel einen analogen Versuch bei Reizung des N. ischiadicus. Die Dauerschließungen des Stromes (D), als auch alle Reizungen mit Stromflußzeiten von 4,5 bis 0,35 msec führen die gleiche Zuckungshöhe des Muskels herbei. Erst bei weiterer Verkürzung der Reizstromdauer auf 0,27 msec macht sich eine Abnahme der Zuckungshöhe bemerkbar, so daß die Reizspannung von doppeltem Schwellenwert

nicht mehr ihre volle Wirkung entfalten kann. Noch weitere Verkürzung der Stromflußzeit läßt die Zuckungshöhe weiter abnehmen, bis schließlich bei 0,15 msec jede Reaktion ausbleibt; nun ist offenbar die Minimalzeit für eine eben merkliche Zuckung unterschritten worden.

Zahlreiche Versuche nach Art von Abb. 1 und 2 haben einwandfrei gezeigt, daß jene Stromflußzeit, welche sich bei einem überschwelligem galvanischen Strom für das Erzielen eines vollen Reizerfolges als notwendig erweist, durchaus nicht mit jener identisch ist, welche für einen eben noch erkennbaren Reizerfolg gebraucht wird. So wie bei der Reizintensität eine maximale und minimale Stärke unterschieden werden kann, ist auch jedem überschwelligem Stromstoß eine Maximal- und eine Minimalzeit zuzuordnen, zwischen denen die Zuckungshöhe vom vollen Reizerfolg bis auf eine eben merkliche Größe absinkt. Die Maximalzeit ist nichts anderes als die „Nutzzeit“ von *Gildemeister*³, die Minimalzeit die „Chronaxie“ von *Lapicque*⁴, die letztere allerdings nur für den hier diskutierten Sonderfall, daß der überschwellige Reiz gerade der doppelten Schwellenspannung (dem Doppelten der Rheobase) entspricht. In Abb. 1 muß die Nutzzeit zwischen 28 und 16,5 msec liegen, die Chronaxie dagegen zwischen 0,35 und 0,15 msec; in Abb. 2 liegt die Nutzzeit zwischen 0,35 und 0,27, die Chronaxie zwischen 0,20 und 0,15 msec. Nutzzeit und Chronaxie sind daher auf keinen Fall identisch.

Besprechungen der Ergebnisse

Auf Grund der berichteten Versuche werden daher die eingangs besonders hervorgehobenen neun verschiedenartigen Definitionen der Chronaxie in den Lehr- und Handbüchern einer Revision und Richtigstellung unterzogen werden müssen; die richtige Definition kann nur lauten: „Die Chronaxie ist die Minimalzeit für einen Reiz der doppelten Schwellenstärke.“

Daß solche Irrtümer zustande kommen konnten, scheint mit folgendem Tatbestand zusammenzuhängen. *Lapicque*⁵ hatte ursprünglich zur Kennzeichnung der Erregbarkeit eines Versuchsobjektes die „temps utile“ vorgeschlagen und erst später die Chronaxie. Die „temps utile“ bezieht sich auf die Rheobase (= Schwellenreizstärke) und ist die Stromflußzeit „nécessaire et suffisante pour que le courant rhéobasique ait son plein effet“. Diese „temps utile“ ist aber etwas anderes als die Nutzzeit von *Gildemeister*, welche für überschwellige Reize gilt. Bei der Schwellenreizstärke, aber nur bei dieser, müssen Maximalzeit (Nutzzeit nach *Gildemeister*) und Minimalzeit identisch sein. Die Schwellenreizstärke ist ja als jene Reizstärke definiert, bei welcher gerade ein eben merklicher Reizerfolg beobachtet wird. Verkürzung der Stromflußzeit kann in diesem Falle die eben merkliche Zuckung nicht der Höhe nach vermindern, da sie ja nur eben gerade erkennbar ist, sondern bloß den Reizerfolg ganz zum Verschwinden bringen. Hier besteht eine Art von „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ hinsichtlich der Reizzeit. Nur bei überschwelligem Stromstößen ist durch

Vermindern der Stromflußzeit eine Abstufung der Zuckungshöhe zwischen vollem Reizerfolg und der letzten Andeutung einer Stromwirkung möglich. Offenbar hat die Verwechslung der Begriffe von „temps utile“ nach *Lapicque* und Nutzzeit nach *Gildemeister* den Anlaß zu der hier erörterten Verwechslung gegeben.

Zusammenfassung

Es wird darauf hingewiesen, daß in 15 diesbezüglich geprüften und gebräuchlichen Lehrbüchern der Physiologie bzw. Handbuchaufsätzen über Erregungsphysiologie nur 6 mal die Chronaxie nach *Lapicque* richtig definiert wird, während in neun Fällen durch Verwechslung der Nutzzeit nach *Gildemeister* und Chronaxie nach *Lapicque* eine unrichtige Darstellung zustande kam. In experimentellen Untersuchungen am Froschmuskel und am Froschnerven wurde ferner gezeigt, daß bei einem überschwelligem galvanischen Strom von doppelter Schwellenreizstärke die Nutzzeit mit der Chronaxie tatsächlich auch keinesfalls identisch ist. Eine Revision und Richtigstellung, insbesondere in Neuauflagen von Lehrbüchern der Physiologie, erscheint erforderlich.

Summary

Incorrect conceptions of the term „Chronaxie“ in the literature lead the authors to experimental investigations on muscles and nerves of frogs. It results from these experiments that „Chronaxie“ is not a „Nutzzeit“ (in the sense of *Gildemeister*) but a „Minimalzeit“.

Résumé

De fausses conceptions exprimées dans divers ouvrages concernant l'idée de chronaxie ont incité les auteurs à faire des recherches expérimentales sur les muscles et les nerfs de grenouille. Ces expériences ont prouvé indubitablement que la chronaxie n'est pas un temps utile (comme l'entend *Gildemeister*) mais un temps minimum.

Schrifttum

1 *Scheminzy, F. u. W. Schmidt*, Ber. Physiol. **180** (1956): 123 — 2 *Hermann, L.*, Pflügers Arch. **127** (1909): 172 — 3 *Gildemeister, M.*, Zschr. Biol. **62** (1913): 358 — 4 *Lapicque, L.*, Compt. rend. Soc. biol. (Paris) **67** (1909): 283; ferner *L'excitabilité en fonction du temps*, Paris 1926 — 5 *Lapicque, L.*, Compt. rend. Soc. biol. (Paris) **62** (1907): 701

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Über die Bedeutung der Wandmuskulatur für die elastischen Eigenschaften des Aortenwindkessels *

Von Hermann Bader und Ewald Kapal

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 21. Februar 1957

Über die Frage, welche Wirkung die glatte Muskulatur der Aortenwand auf die Windkesselfunktion hat, läßt sich aus der darüber vorliegenden Literatur keine völlige Klarheit gewinnen. Von untergeordneter Bedeutung erscheint für das Problem die von früheren Autoren viel diskutierte Erscheinung der „p-m-contraction“ (*J. A. MacWilliam*¹¹), da diese postmortale Veränderung zweifellos keinerlei Rückschlüsse auf die physiologische Funktion der Gefäßwandmuskulatur gestattet. *O. Reuterwall*¹⁴ kommt auf Grund einer kritischen Durchsicht des bis dahin vorliegenden Schrifttums und auf Grund eigener Experimente zu der Ansicht, daß die Muskelzellen in der Aortenwand „im Leben vermutlich als Belastungsträger eine ganz bescheidene Rolle spielen“. Demgegenüber stellt *M. J. Hwiliwitskaja*⁷ an menschlichen Leichenaorten fest, daß diese nach Einlegen in adrenalinhaltige Ringerlösung nicht nur eine Volumabnahme, (2—24 %), sondern auch eine Abnahme des Elastizitätsmoduls um 2,5—50 % zeigen. Durch Induktionsstromstöße ließ sich die gleiche Wirkung, wenn auch in geringerem Maße, erzielen. (Als Elastizitätsmodul wird dabei der Druck bezeichnet, der eine Verdoppelung des bei einem Innendruck von 40 mm Hg gemessenen Volumens herbeiführt). *J. Krafka*¹⁰ beobachtet an Aortenringen unter Ephedrinwirkung eine deutliche Erniedrigung des Youngschen Moduls im Bereich geringer Belastungen. Durch Adrenalineinwirkung erzielen auch *J. W. Remington*, *W. F. Hamilton* u. *P. Dow*¹³ eine Abnahme des Umfangs von Hunde aortenringen, was zur Folge hat, daß der Übergang vom initialen flacheren zum späteren steileren Teil der Spannungs-Längenkurve „in einem höheren Druckbereich wirksam wird“. *A. Benninghoff*² stimmt andererseits der schon von *R. F. Fuchs*⁵ vertretenen Ansicht zu, daß die Muskelfasern der Aortenwand wegen ihrer histotektonischen Anordnung keine nennenswerte Änderung des Rohrquerschnitts herbeiführen können, sondern lediglich als

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

„Spannmuskeln“ für die elastischen Wandelemente wirken. Auch K. Wezler und A. Böger¹⁹ sehen eine Beeinflussung der Wandelastizität als die eigentliche Aufgabe der Aortenmuskularis an. Eine Querschnittsänderung, wie sie die Muscularis peripherer Arterien herbeiführt, erscheint ihnen „im Bereiche der Aorta geradezu sinnlos; denn hier müßte ja eine Kontraktion der Muscularis zu einer Drosselung der Blutzufuhr gleichzeitig zu sämtlichen Organen führen“. Allerdings vertreten die beiden Autoren bezüglich der Richtung der Muskelwirkung die gegenteilige Meinung wie Benninghoff: „Durch die Kontraktion der glatten Muskulatur nimmt der Modul ab, d. h. die Arterie wird dehnbarer“. Der Satz gilt auch für die Aorta, wenngleich die Wirkung an muskulären Arterien wesentlich ausgeprägter ist. Wezler und Böger belegen ihre Ansicht mit Ergebnissen, welche durch Messungen der Pulswellengeschwindigkeit und des Blutdrucks am Menschen gewonnen wurden, wobei die genannten Größen durch Adrenalin und andere kreislaufwirksame Substanzen beeinflusst wurden. Die großen Schwierigkeiten, die sich bei solchen Untersuchungen am Gesamtkreislauf für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Teilmechanismus dadurch ergeben, daß hierbei mit mehreren Variablen, wie z. B. mit Änderungen des Querschnitts und der Länge des Windkessels, der Wandspannung in den anatomisch verschieden gebauten Teilen des Arteriensystems, der Herztätigkeit und des peripheren Strömungswiderstands, gerechnet werden muß, sind aus den umfangreichen Erwägungen von Wezler und Böger klar ersichtlich. Aus diesem Grunde benutzen E. Wetterer und H. Pieper¹⁸ nur die Begriffe „Gesamtelastizität“ bzw. „Gesamtweitbarkeit“ des arteriellen Windkessels, wenn sie Ergebnisse mitteilen, welche für eine andere Richtung der Muskulariswirkung, als Wezler und Böger sie annehmen, sprechen. Wetterer und Pieper verwenden ein Verfahren, welches es gestattet, die genannten Größen am lebenden Hund ohne Heranziehung der Wellenlehre zu bestimmen und stellen fest, daß die Weitbarkeit des Windkessels unter Wirkung der auch von Wezler und Böger angewandten, den Kontraktionszustand der Muscularis erhöhenden Mitteln abnimmt.

Die kurze Literaturübersicht zeigt, daß es durchaus gerechtfertigt ist, den Einfluß der Muskelkontraktion auf die elastischen Eigenschaften eines isolierten Teiles des arteriellen Windkessels zu prüfen, um damit die notwendigen Grundlagen für die Analyse der Vorgänge im Gesamtsystem in vivo zu sichern. Gegenüber früheren Untersuchungen dieser Art bietet die verwendete Methode den Vorteil, die unmittelbare und fortlaufende Aufschrift der Druck-Volumbeziehung im Aortenrohr zu ermöglichen. Rückschlüsse aus experimentell gewonnenen Kraft-Längenbeziehungen auf die Verhältnisse im Rohr, die rechnerisch — wie O. Frank^{4a} zeigte — möglich sind, enthalten immer die Vernachlässigung der Tatsache, daß in der Rohrwand gleichzeitig Kräfte in der Längs- und in der Querrichtung des Rohres wirksam sind, also eine „bilineare“ Beanspruchung (O. Frank^{4b}) der Wand erfolgt.

In der oben gegebenen Übersicht fehlt mancher Autor, der sich mit Fragen der Arterienelastizität befaßt hat. Es sind aber in Zusammenhang

mit den vorliegenden Untersuchungen solche Ergebnisse, die ausschließlich an Arterien vom muskulären Typ gewonnen wurden, nicht von unmittelbarem Interesse. Analogieschlüsse vom elastischen Verhalten der einen Arterienart auf das der anderen sind schon wegen des grundsätzlich verschiedenen anatomischen Aufbaus ihrer Wände nicht möglich.

Methodik

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde dieselbe Apparatur verwendet, wie sie von R. Wagner und E. Kapal¹⁶ entwickelt wurde. Im ganzen wurden 10 Aorten untersucht, die aus dem Münchner Schlacht- und Viehhof von frisch geschlachteten Schweinen stammten. Für die Versuche fand die Brustaorta vom Bogen bis zum Zwerchfelldurchtritt Verwendung.

Die Aorten wurden sofort nach der Schlachtung dem Tier entnommen und in einer Thermosflasche mit *Fleischscher Lösung*³ von 37° C ins Institut gebracht. Hier wurden die Aorten wie früher¹⁶ präpariert, wobei sie dauernd mit *Fleischscher Lösung* bespült wurden. Nach der Präparation wurde die Aorta an die Apparatur angeschlossen und in eine Wanne gelegt, in der sich ebenfalls *Fleischsche Lösung* befand, die laufend mit Sauerstoff durchperlt wurde. Die Temperaturkonstanz während der Untersuchung war dadurch gewährleistet, daß diese Wanne in einer zweiten, wassergefüllten Wanne stand, in der sich eine Heizvorrichtung und ein Kontaktthermometer befanden. Außerdem wurde der Verbindungsschlauch von der Apparatur zur Aorta durch diese zweite Wanne geleitet, damit das von der Pumpe kommende Wasser vor dem Einfließen in die Aorta ebenfalls auf 37° erwärmt wurde. Die Zeit von der Schlachtung bis zur ersten Dehnung betrug durchschnittlich 60 Minuten. Ein Dehnungszyklus dauerte etwa 10 Minuten.

Der Untersuchungsgang war folgender: Zuerst wurden drei Dehnungen hintereinander vorgenommen, um die bei den ersten Dehnungszyklen stets zu beobachtende besonders starke Hysteresis auszuschalten. Dann wurde die Aorta gereizt, worauf die 4. Dehnung erfolgte. Zur Überprüfung des Reizerfolges wurde der Druckanstieg in der Aorta nach der Reizung und die Veränderung des Aortenvolumens registriert. Um dieses Volumen zu messen, wurde aus dem Überlauf der Apparatur soviel Wasser abgelassen, bis im Inneren der Aorta wieder Nulldruck herrschte.

Nach etwa 8 Tagen wurden mit derselben Aorta weitere vier Dehnungen vorgenommen. In der Zwischenzeit war die Aorta in *Fleischscher Lösung* bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden. Diese Dehnungen fanden unter denselben Bedingungen wie bei der ersten Untersuchungsperiode statt, also in *Fleischscher Lösung* von 37°.

Die Reizung geschah auf verschiedene Weise. Es wurde versucht, mit Gleichstrom, mit Kälteeinwirkung und mit Suprarenin zu reizen. Kälteeinwirkung zeigte kaum einen Reizerfolg. Längsdurchströmung mit Gleichstrom (8 V, 10 sec) ergab eine schwache Wirkung. Am besten eignete sich Suprarenin. Es wurde soviel Suprareninstammlösung über die Aorta geträufelt, bis sich in der Wanne eine Konzentration von 1 : 200 000 ergab. Nach 5 Minuten wurde die Druckerhöhung in der Aorta registriert und darauf durch Öffnen des Überlaufhahnes der Apparatur die Verminderung des Aortenvolumens gemessen.

Ergebnisse

Die durch die beschriebene Suprarenineinwirkung eintretende Druckerhöhung in der Aorta betrug fast durchweg 10 mm Hg, die Volumverminderung im Durchschnitt 15% des Ausgangsvolumens bei Druck Null.

Die geringste Volumabnahme belief sich auf 8%, die höchste auf 20%. Die durch Suprarenin bewirkte Druckerhöhung im Aorteninneren blieb über mehr als 10 Minuten bestehen, also mindestens so lange, wie ein Dehnungszyklus dauerte. 8 Tage nach der Schlachtung war das Ausgangsvolumen der Aorta bei Druck Null etwa 20% größer als vor dem ersten Dehnungszyklus am Schlachttag selbst. Die Aorten reagierten zu diesem Zeitpunkt auf keinerlei Reize.

Abb. 1. Druck-Volumdiagramme einer Schweineaorta (Versuch Nr. 8) a 1., b 3. und c 4. Dehnung. Zwischen b und c wurde mit Suprarenin gereizt. Die Punkte bezeichnen den Wendepunkt.

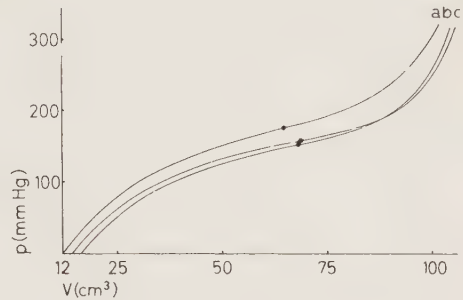


Abb. 2. Druck-Volumdiagramme derselben Schweineaorta wie in Abb. 1. a 4. Dehnung kurz nach der Schlachtung (nach Suprareninreizung), b 4. Dehnung 8 Tage später (Muscularis unerregbar).

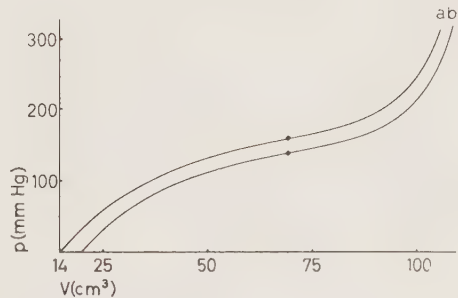


Abb. 1 zeigt als Beispiel Druck-Volumdiagramme der Aorta von Versuch 8 am Tage der Schlachtung. Es sind dabei die bei der ersten, dritten und vierten Dehnung registrierten Kurven in ein gemeinsames Koordinatensystem gezeichnet. Die zweite Dehnung und die Entdehnungskurven sind der besseren Übersichtlichkeit halber weggelassen. Die Druck-Volumdiagramme der einzelnen Dehnungen wurden dabei so in das Koordinatensystem übertragen, daß der Beginn der Kurven bei Druck Null an der Stelle der Abscisse liegt, die dem jeweiligen Ausgangsvolumen der Aorta entspricht. Kurz vor der vierten Dehnung war die Aorta mit Suprarenin gereizt worden. Die Abbildung läßt deutlich erkennen, daß das Volumen bei Druck Null nach der Reizung zwischen dem der ersten und dritten Dehnung liegt. Der Wendepunkt dieser vierten Dehnung nach der Reizung liegt bei höherem Druck und bei größerem Volumen als der bei der vorangegangenen Dehnung. Bei etwa 300 mm Hg, dem Endpunkt beider Dehnungen, hat die Aorta nach der Reizung ein größeres Volumen erreicht als bei der dritten Dehnung. Obwohl die Dehnung nach der Reizung bei

geringerem Volumen beginnt als vor der Reizung, liegen also sowohl der Wendepunkt wie auch der Endpunkt des Druck-Volumdiagramms bei höherem Volumen. Bis zum Wendepunkt ist die Kurve etwa 10 mm Hg in Ordinenenrichtung verschoben, das heißt um den gleichen Betrag, um den der Druck in der Aorta nach der Suprareninreizung erhöht wurde. Vom Wendepunkt an hat die Kurve dagegen das Bestreben, so zu verlaufen, als ob kein Reiz auf sie eingewirkt hätte, sie ordnet sich wieder rechts von der vorausgegangenen Dehnung ein, wie es bei aufeinanderfolgenden Dehnungszyklen bei unbeeinflusster Muscularis regelmäßig zu beobachten ist.

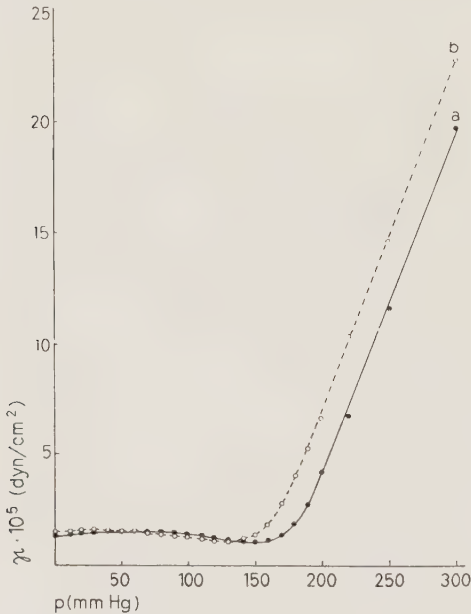


Abb. 3. Graphische Darstellung der aus den in Abb. 2 gezeigten Druck-Volumdiagrammen errechneten γ -Werte in Abhängigkeit vom Aorten-Innendruck. a 4. Dehnung kurz nach der Schlachtung (nach Suprareninreizung), b 4. Dehnung 8 Tage später (Muscularis unerregbar).

Bei mehreren aufeinanderfolgenden Dehnungen wandert der Wendepunkt in einem mit jedem weiteren Zyklus geringer werdenden Abstand nach rechts, unabhängig davon, ob die Aorta inzwischen gereizt wurde oder nicht. Die Reizung bewirkt nur eine Verschiebung des Wendepunktes nach höheren Druckwerten. Trotz des größeren Ausgangsvolumens, welches die Aorta 8 Tage nach der Schlachtung hat, liegt der Wendepunkt sowohl kurz nach dem Tode als auch 8 Tage später nach der gleichen Zahl der Dehnungen bei gleichem Volumen. Nur der Druck ist jeweils verschieden. Dieses Verhalten wird durch Abb. 2 veranschaulicht. Es sind hier die Druck-Volumdiagramme der nach der Reizung erfolgten Dehnung (Kurve c der Abb. 1) vom Schlachttag (a) und der vierten Dehnung derselben Aorta 8 Tage später (b) in gleicher Weise wie in Abb. 1 wiedergegeben. Beide Kurven sind einander ähnlich, sie sind nur in Druckrichtung gegeneinander verschoben. Die 8 Tage später aufgenommene Kurve beginnt und endet bei höherem Volumen als die frühere, der Wendepunkt liegt jedoch bei beiden Kurven bei gleichem Volumen.

Wird aus den Druck-Volumdiagrammen der Volumelastizitätsmodul

$$\kappa = \frac{dp}{dV} V = E' V \text{ (dyn/cm}^2\text{)} \quad (1)$$

errechnet und diese Größe in ihrer Abhängigkeit vom Innendruck graphisch dargestellt, so erhält man Kurven, wie sie in Abb. 3 wiedergegeben sind. Die ausgezogene Kurve stellt die κ -Werte des Druck-Volumdiagramms 2 a und die gestrichelte die Kurve 2 b dar.

Wie früher dargelegt wurde (Wagner — Kapal¹⁶, Bader¹) bleibt κ bei Rinder- und jugendlichen Menschaorten vom Beginn der Dehnung an bis zu einem Druckbereich annähernd konstant, welcher in der Nähe der oberen Grenze der Druckwerte gelegen ist, die in vivo unter physiologischen Bedingungen in Aorta herrschen. Oberhalb dieses Druckes führt eine weitere Dehnung des Aortenrohres zu einem rasch zunehmenden Anwachsen der κ -Werte. An der κ -Kurve sind demnach ein flacher Anfangs- und ein steiler Endteil zu unterscheiden. Wie Abb. 3 zeigt ist auch bei den hier untersuchten Schweineaorten das gleiche Verhalten von κ zu beobachten. Während im Anfangsteil die Unterschiede der κ -Werte der gereizten und der nicht mehr reaktionsfähigen Aorta infolge des flachen Kurvenverlaufes wenig hervortreten, weichen im steilen Endteil die beiden unter den genannten Bedingungen gewonnenen Kurven deutlich voneinander ab. Sie laufen im Beispiel der hier gezeigten Aorta in einem Abstand von etwa 20 mm Hg parallel nebeneinander her. Bei den übrigen Aorten beträgt dieser Abstand zwischen 10 und 30 mm Hg.

Die oben dargelegten Ergebnisse des Versuches Nr. 8 zeigen in ähnlicher Weise alle übrigen Aorten, so daß an dem gewählten Beispiel das grundsätzliche Verhalten richtig und erschöpfend charakterisiert ist.

Besprechung der Ergebnisse

Mit den vorliegenden Untersuchungen soll ein Beitrag zur Klärung der Frage nach dem Einfluß der überlebenden Muscularis auf das elastische Verhalten des Aortenrohres geliefert werden. Bevor jedoch die Versuchsergebnisse unter diesem Gesichtspunkt erörtert werden, muß kurz darauf eingegangen werden, ob unter den gegebenen Bedingungen die Aortenwandmuskulatur während der ersten Versuchsperiode kurz nach der Schlachtung noch überlebte und ob sie während der zweiten Versuchsperiode acht Tage nach dem Tod abgestorben war.

Es ist durch zahlreiche Autoren bestätigt, daß ein Überleben der Muskulatur von Blutgefäßen vom muskulären Typ unter Bedingungen, wie sie von uns angewandt wurden, garantiert werden kann. Es sei hier nur auf M. Monnier¹² verwiesen, in dessen Arbeiten weitere Literaturangaben zu finden sind. An Aortenringen vom Hund wiesen J. Kafka¹⁰ und Remington, Hamilton und Dow¹³ dasselbe Verhalten nach. Ebenso geht aus den Arbeiten der genannten Autoren hervor, daß mit einem Überleben der Arterienwandmuskulatur über mehrere Tage hinaus nicht zu rechnen ist, sofern nicht besondere Vorkehrungen getroffen werden, wie Aufbe-

wahrung der Gefäße zwischen den Versuchen bei Kühlschranktemperatur und ständige Sauerstoffzufuhr. Aber selbst unter diesen Bedingungen konnte *Monnier* nur „unter Umständen“ noch am 7. Tage nach dem Tode eine Erregbarkeit der *Muscularis* feststellen. Wie in der Beschreibung der Methodik schon erwähnt, wurden unsere Aorten zwischen den beiden Versuchsperioden bei Zimmertemperatur und ohne Sauerstoffzufuhr aufbewahrt.

Geht schon aus der Literatur hervor, daß die beiden hier benötigten Zustände der Aortenwandmuskulatur während der ersten und der zweiten Untersuchungsperiode wahrscheinlich gegeben sein würden, so ist das aus dem Erfolg der Suprarenineinwirkung bei den vorliegenden Untersuchungen als gesichert anzusehen. Bei jeder frischen Aorta führte die Reizung zu einer eindeutigen Innendruckerhöhung bzw. Volumabnahme, Änderungen, welche nur durch eine Kontraktion der glatten Muskeln in der Wand erklärt werden können. Das Ausbleiben jeglichen Reizerfolges an der gleichen Aorta 8 Tage später beweist, daß nunmehr die Muskulatur durch das Suprarenin nicht mehr zu einer Kontraktion veranlaßt wurde, also als abgestorben angesehen werden muß.

Die Untersuchungsergebnisse zeigten, daß der Wendepunkt des Druck-Volumdiagramms der Aorta („Aortencharakteristik“) unabhängig von allen Einflüssen von Dehnung zu Dehnung in immer kleiner werdenden Abständen nach rechts wandert (Abb. 1). Wird ein neuer Dehnungszyklus nach 8 Tagen vorgenommen, dann liegt der Wendepunkt der einzelnen Dehnungen bei gleichem Volumen wie bei der entsprechenden Dehnung 8 Tage früher, obwohl das Ausgangsvolumen bei Innendruck Null größer geworden ist. Die beiden 8 Tage auseinanderliegenden Kurven sind in Ordinate nrichtung, also in Richtung des Druckes gegeneinander verschoben. Werden kurz nach der Schlachtung mehrere Dehnungen vorgenommen und wird die Aorta zwischen zwei Zyklen gereizt, so wird das Ausgangsvolumen nach dem Reiz kleiner, die Dehnungskurve beginnt jetzt links von der Dehnung vor dem Reiz. Bis zum Wendepunkt ist die Kurve nach der Reizung in Ordinate nrichtung um etwa 10 mm Hg verschoben, vom Wendepunkt ab hat sie jedoch das Bestreben, sich wieder rechts von der vorausgesehenen Dehnung einzuordnen.

Der Vergleich der Charakteristiken derselben Aorta bei überlebender und bei abgestorbener *Muscularis* läßt erkennen, daß der Zustand der Gefäßwandmuskulatur auf die grundsätzliche Verlaufsform des Druck-Volumdiagramms keinen Einfluß hat. Die von Dehnungszyklus zu Dehnungszyklus eintretenden Hysteresiserscheinungen wurden bereits bei den Untersuchungen über die Elastizität des Aortenrohres von Rindern und Menschen (*Wagner* und *Kapal*¹⁶, *Bader*¹) und über die elastischen Eigenschaften der Aortenwand bei dynamischen Beanspruchungen (*E. Kapal*⁸) eingehend beschrieben und in ihrer Bedeutung erörtert. Es soll daher hier nicht noch einmal darauf eingegangen werden.

Die auf die Reizung erfolgende Kontraktion der glatten Muskulatur verkleinert zwar das Ausgangsvolumen und erhöht den Druck im Bereich des zur Abszisse konkaven Teiles der Charakteristik, hat aber auf die Lage

des Wendepunktes und auf den konvexen Abschnitt der Kurve keinen Einfluß. In den oben erwähnten Arbeiten wurde dargelegt und begründet, daß die typische Verlaufsform der tierischen und der menschlichen Aortencharakteristik in ihrem Anfangsteil durch das elastische Wandgewebe bestimmt ist, wobei der mit zunehmender Dehnung erfolgenden Einbeziehung vorher entspannter, noch nicht auf Zug beanspruchter elastischer Fasern in den Dehnungsvorgang eine bestimmte Rolle zukommt. Jenseits des Wendepunktes, im abszissenkonvexen Teil der Aortencharakteristik wird dann, ebenfalls in zunehmendem Maße, das kollagene Wandmaterial beteiligt und entsprechend seinem höheren Elastizitätsmodul bestimmend für den Verlauf der Dehnungskurve. Wenn durch die Kontraktion der Muskulatur nur der Anfangsteil der Aortencharakteristik, nicht aber der Abschnitt nach dem Wendepunkt beeinflußt wird, so kann dieses Verhalten nur bedeuten, daß durch den Kontraktionsvorgang eine Rückwirkung nur auf das elastische, nicht aber auf das kollagene Wandmaterial herbeigeführt wird.

Wenn außerdem die Verlaufsform der Charakteristik bis zum Wendepunkt weder durch die Muskelkontraktion noch durch das Absterben der Muskulatur eine Veränderung erfährt, sondern die beiden Kurven nur auf einem verschiedenen Druckniveau verlaufen (Abb. 1 und 2), so muß gefolgert werden, daß das grundsätzliche elastische Verhalten des Aortenrohres vom Zustand der Muscularis nicht beeinflußt wird. Diese Tatsache ist auch sehr deutlich aus dem Verlauf der entsprechenden κ -Kurven zu ersehen (Abb. 3), die sich in ihrer Form in beiden Fällen völlig gleichen. Die höhere Lage der bei kontrahierter Muscularis gewonnenen Charakteristik im Druck-Volumdiagramm kommt bei der κ -Kurve dadurch zum Ausdruck, daß diese nach rechts, d. h. in einen höheren Druckbereich verschoben ist. Diese Verschiebung ist als Folge der durch die Muskelkontraktion bewirkten Verkleinerung des Aortenradius am Beginn der Dehnung bei Innendruck Null zu erklären. Um ein gleiches Gesamtvolumen zu erreichen, muß in diesem Fall (Abb. 2, Kurve a) ein größeres zusätzliches Volumen zugeführt werden als bei abgestorbener Muscularis (Abb. 2, Kurve b). Bei gleichem Gesamtvolumen wird die Umfangsänderung der Aorta um so größer sein, je kleiner der Ausgangsradius war. Größere Umfangsänderung bedeutet aber auch eine Zunahme der Wandspannung, da die Längen-Spannungskurve der Aortenwand gegen die Längenabszisse konvex ansteigt (O. Frank⁴). Nach O. Frank⁴ stehen in einem elastischen Rohr der Druck p , die Wandspannung S , die Wanddicke D und der Rohrradius r in der Beziehung

$$p = \frac{SD}{r} \quad (2)$$

Die Zunahme von S , wie sie aus der größeren Wanddehnung bei kontrahierter Muscularis hervorgeht, führt demnach zu einer Erhöhung des Rohrrinnendrucks, sofern r und D bei gleichem Gesamtvolumen in den miteinander verglichenen Fällen dieselbe Größe haben. Die von Benninghoff² auf Grund der Histotektonik der Aortenwand vertretene Ansicht, daß die

Muskelfasern hier als „Spannmuskeln“ wirken müssen, erfährt damit eine experimentelle Bestätigung.

Auf welche Weise die Kontraktion der Muskelfasern auf die Wandspannung einwirkt, ist aus unseren Versuchsergebnissen nicht zu entscheiden. Es kann aber gesagt werden, daß die glatten Muskelfasern nicht einfach parallel zu den beiden anderen Elementen der Aortenwand, dem elastischen und dem kollagenen Bindegewebe, angeordnet sein können. In diesem Fall müßte eine Verkürzung der Muscularis zu einer Entspannung der übrigen Gewebe führen. Bei zunehmender Füllung würde dann die Muskulatur solange allein beansprucht, bis bei entsprechender Verlängerung wiederum elastische bzw. kollagene Fasern an der Dehnung beteiligt werden. Bis zu diesem Dehnungsgrad wäre die glatte Muskulatur der alleinige Träger der Wandelastizität, was in einer Veränderung des Anfangsteiles der Charakteristik nach der Reizung zum Ausdruck kommen müßte. Auch eine Hintereinanderschaltung von Muskulatur und elastischem Bindegewebe kann nicht vorliegen. Bei zwei in Belastungsrichtung hintereinander angeordneten Materialien ist der Dehnungswiderstand W entsprechend der Beziehung

$$\frac{1}{W_g} = \frac{1}{W_1} + \frac{1}{W_2} \quad (3)$$

um so mehr von dem Material mit dem kleineren Dehnungswiderstand bestimmt, je größer der Widerstandsunterschied zwischen den beiden Substanzen ist. Auch müßte die hohe Plastizität der glatten Muskulatur bei langsamer Dehnung, wie sie hier vorgenommen wurde, in ähnlicher Weise zum Ausdruck kommen, wie es bei muskulären Hohlorganen der Fall ist. So wiesen z. B. *R. Wagner* und *F. May*¹⁷ an der menschlichen Harnblase nach, daß deren bei ebenso langsamer Dehnung wie in unseren Versuchen gewonnenes Druck-Volumdiagramm bis zu relativ hohen Füllvolumina nahe zu abschissenparallel verläuft, um erst dann in einen steiler ansteigenden Abschnitt überzugehen.

In den schon erwähnten Arbeiten von *R. Wagner* und *E. Kapal*¹⁶ wurden verschiedene Gesichtspunkte erörtert, die sich aus der Kenntnis des typischen Druck-Volumdiagramms der Aorta für die Dynamik des Herzmuskels und des arteriellen Windkessels ergeben. Die experimentellen Ergebnisse, welche diesen Erwägungen zugrunde lagen, waren dabei an tierischen und menschlichen Aorten gewonnen worden, deren Muscularis nicht mehr kontraktionsfähig war. Durch den jetzt erbrachten Nachweis, daß die Kontraktion der überlebenden Wandmuskulatur auf den grundsätzlichen Verlauf der Aortencharakteristik ohne Einfluß bleibt, ist der Gültigkeitsbereich der seinerzeit gezogenen Schlüsse erweitert und eine Annäherung an die in vivo herrschenden Bedingungen erzielt worden.

Auf eine ins Einzelne gehende quantitative Verwertung der früheren Ergebnisse war damals bewußt verzichtet worden mit Ausnahme der berechtigten Feststellung, daß der Wendepunkt der jugendlichen Aortencharakteristik im physiologischen Blutdruckbereich gelegen ist. Diese Tat-

sache ist insofern von Bedeutung, als daraus unschwer zu schließen ist, daß von den Seiten des Aortenwindkessels für den Kraftablauf bei der Herzmuskelkontraktion und für die Vorgänge bei der Blutdruckregelung optimale Bedingungen herrschen. Unter diesem Gesichtspunkt gewinnen die jetzt mitgeteilten experimentellen Ergebnisse weitere Bedeutung. Eine Verlagerung des Betriebsdruckes im Aortenwindkessel in einen höheren Druckbereich würde nämlich dann zu einer Verschlechterung der vorher optimalen Bedingungen für Herz und Blutdruckregler führen, wenn damit der Bereich, in welchem der Windkessel bei jeder Herzaktion beansprucht wird, in den steil ansteigenden Endteil seiner Charakteristik verschoben würde. Dieser Fall wäre bei erschlaft bleibender Muskulatur gegeben. Wenn jedoch durch die Kontraktion der Muskelfaser in der Aortenwand die Charakteristik im Ganzen in einen höheren Druckbereich verlagert wird, dann ist dadurch der Arbeitsbereich des Windkessels bei erhöhtem Blutdruck wieder in die Umgebung des Wendepunktes gerückt und die vorher gegebenen Bedingungen gelten auch auf dem neuen Blutdruckniveau weiterhin.

In Zusammenhang mit der Frage der Blutdruckregelung soll schließlich noch auf einen Gesichtspunkt hingewiesen werden, der sich aus der Wirkung der Muskulatur auf die Aortenwandspannung ergibt. Bekanntlich stellen die spannungsempfindlichen Endorgane in der Wand des Aortenbogens die Fühler eines Reglers dar, dessen Aufgabe es ist, den Blutdruck auf einem konstanten Niveau zu halten. R. Wagner¹⁵ zeigte, daß die Ausgangsgröße des Meßwerkes, welches durch die genannten Endorgane im Regelkreis repräsentiert wird, wahrscheinlich sowohl von der Spannungsänderung nach der Zeit ($\frac{dS}{dt}$) wie von der Spannung (S) selbst abhängig ist in dem Sinne, daß jede Zunahme dieser Größen zu einer Verstärkung der Impulse führt, die dem Vasomotorenzentrum ständig zulaufen. Dort werden sie unter Gegenkopplung in efferente Impulse umgesetzt, die wiederum über Änderungen der Gefäßwandspannung auf den Blutdruck einwirken. Die Regelgröße des Systems ist also eigentlich die Gefäßwandspannung, der Blutdruck wird erst mittelbar durch diese beeinflußt, da beide Größen in der oben erwähnten festen Beziehung zueinander stehen (Gl. 2).

Wird durch eine Kontraktion der Muskulatur in den Aortenabschnitten, in welchen die Receptorfelder der Nn. depressores liegen, die Wandfläche und damit der Radius verkleinert, dann muß entsprechend Gl. 2 hier auch die Wandspannung kleiner werden, sofern der Blutdruck über die gesamte Regelstrecke durch diesen lokalen Vorgang nicht unmittelbar verändert wird. Die Einstellung des alten Wertes der Wandspannung im Receptorbereich — des Sollwertes — ist dann nur durch eine Erhöhung des Blutdruckes möglich. Die Kontraktion der Wandmuskulatur im Receptorbereich führt somit zu einer Verstellung des Blutdruck—Sollwertes.

Daß eine Sollwertverstellung bei der Blutdruckregelung möglich und notwendig ist, wurde von R. Wagner¹⁵ eingehend dargelegt und durch eigene Versuchsergebnisse und die anderer Autoren (Eb. Koch⁹, C. Hey-

mans und Mitarbeiter⁶ belegt. Eine solche Sollverstellung kann von den verschiedensten Gliedern eines Regelkreises ausgehen, unter denen aber der Fühler und das kräftebeherrschende Zentrum in dieser Hinsicht die größte Bedeutung besitzen. So wird z. B. jede Änderung der Fühlerempfindlichkeit zu einem anderen Sollwert führen. Es ist für das hier besprochene Problem ohne Belang, durch welche übergeordneten Einflüsse diese Empfindlichkeitsänderung veranlaßt wird. *R. Wagner*¹⁵ nimmt zu dieser Frage eingehend Stellung und kommt auf Grund von experimentellen Ergebnissen von *C. Heymans*⁶ am Carotissinus zu dem Ergebnis, daß die Empfindlichkeit der Rezeptoren in der Gefäßwand dadurch variiert werden kann, daß ihnen bei einem Wechsel des Kontraktionszustandes der Muscularis eine andere „Vorspannung“ erteilt wird. Aus den hier mitgeteilten Versuchsergebnissen wird nun, wie besprochen, noch ein weiterer Wirkungsmechanismus erkennbar, der über die Gefäßwandmuskulatur auf den Blutdruck-Sollwert Einfluß nehmen kann, ohne daß dafür eine Veränderung der Fühlerempfindlichkeit als Voraussetzung postuliert werden muß.

Zusammenfassung

Mit einer früher beschriebenen Methode werden von Schweineaorten etwa 1 Stunde nach der Schlachtung in körperwarmer sauerstoffgesättigter *Fleisch-scher* Lösung Druck-Volum-Diagramme registriert. Die Muscularis der Aorten reagiert zu diesem Zeitpunkt auf Suprarenineinwirkung mit Kontraktion, kenntlich an einer Drucksteigerung im Rohrinneeren bzw. an einer Abnahme des Füllvolumens. Die gleichen Aorten zeigen nach 8 Tagen eine Vergrößerung des Volumens bei Nulldruck um etwa 20 %, was auf die völlige Erschlaffung der jetzt auch nicht mehr erregbaren Wandmuskulatur zurückgeführt wird.

Die D-V-Diagramme aufeinanderfolgender Dehnungszyklen rücken infolge zunehmender Vergrößerung des Ausgangsvolumens im Koordinatensystem nach rechts. Während der 1. Versuchsperiode bewirkte die Musculariskontraktion, daß das D-V-Diagramm bis zum Wendepunkt links von dem des vorhergehenden Dehnungszyklus liegt, wobei der Wendepunkt bei höherem Druck und Volumen erreicht wird. Von da an ordnet sich die Kurve wieder rechts von der des vorhergehenden Zyklus ein. Aus diesem Verhalten wird geschlossen, daß die Muskulatur nur auf das elastische, nicht aber auf das kollagene Wandmaterial wirkt.

Die D-V-Diagramme gleicher Dehnungszyklen der 1. Periode (kontrahierte Muscularis) und der 2. Periode (erschlaffte Muscularis) zeigen dieselbe Verlaufsform. Das gleiche gilt für die Werte des Volumelastizitätsmoduls κ , wenn sie als Funktion des Druckes dargestellt werden. Daraus ist zu schließen, daß die Muscularis keinen Einfluß auf das grundsätzliche Verhalten des Aortenrohres hat. Es können deshalb die Muskelfasern in der Aortenwand mit den elastischen Elementen weder in Parallel- noch in Hintereinanderschaltung angeordnet sein.

Die Kontraktion der Muscularis bewirkt, daß das D-V-Diagramm gegenüber dem bei erschlaffter Muscularis im Koordinatensystem um den Betrag in Druckrichtung verschoben wird, um den der Innendruck in der Aorta nach der Suprarenineinwirkung gestiegen war. Auch am Verlauf der κ -Werte ist der gleiche Einfluß zu erkennen. Daraus ist zu schließen, daß von Seiten des Aortenwindkessels auch bei einer Erhöhung des Blutdruckes dieselben optimalen Bedingungen für die Dynamik des Herzmuskels und für das Meßwerk des Blutdruckreglers bestehen bleiben, die sich aus der Eigenart des D-V-Diagramms für diese Vorgänge ableiten lassen.

Für die Regelung des Blutdruckes ergibt sich weiterhin der Gesichtspunkt, daß durch Kontraktion der Muskulatur in den Receptorfeldern der Aortendressoren eine Sollwertstellung möglich ist, ohne daß für diese Verstellung eine Änderung der Fühlerempfindlichkeit Voraussetzung ist.

Summary

Surviving aortas of pigs have been investigated by means of a method used for the continuous registration of the pressure-volume-diagram. A comparison between the surviving and the devitalized aorta shows that the muscles of the wall do not influence the fundamental course of the pressure-volume-diagram. The curve of extension is shifted, owing to the muscular contraction, only in direction of the pressure. The deductions resulting from these findings have been discussed in regard to the dynamics of circulation and the regulation of the blood pressure.

Résumé

Avec une méthode pour enregistrement continu du diagramme pression-volume on a étudié des aortes de porc. Une comparaison entre l'aorte avec la musculature survivante et la même aorte avec la musculature morte montre que la musculature de la paroi n'a pas d'influence sur le tracé fondamental du diagramme pression-volume. La contraction musculaire repousse la courbe d'extension seulement dans le sens de la pression. En relation avec ces résultats, on discute des conséquences pour la dynamique de la circulation et pour la régulation de la pression sanguine.

Schrifttum

- 1 Bader, H., Zschr. Biol. **108** (1956): 321 — 2 Benninghoff, A., Handb. d. mikr. Anat. **IV**, 1 (1930): 66 — 3 Fleisch, A., Arch. exper. Path. Pharmacol. **94** (1922): 105 — 4 Frank, O., a) Zschr. Biol. **88** (1928): 105 — b) ebda. **82** (1924): 66 — c) S.ber. Ges. Morph. München **37** (1926): 23 — 5 Fuchs, R. F., Zbl. Physiol. **12** (1898): 465; Zschr. allg. Physiol. **2** (1903): 15 — 6 Heymans, C. u. G. van den Heuvels-Heymans, Circulation **4** (1951): 581 — Heymans, C., J. Bouckaert u. P. Regniers, Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortic, Paris 1933 — 7 Hwiliwitzkaja, M. J., Virchows Arch. **261** (1926): 243 — 8 Kapal, E., Zschr. Biol. **107** (1954): 347 — 9 Koch, Eb., Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs, Dresden u. Leipzig 1931 — 10 Krafka, J., Amer. J. Physiol. **125** (1939): 1 — 11 MacWilliam, J. A., Proc. Roy. Soc. **B 70** (1902): 109 — 12 Monnier, M., Helvet. physiol. Acta **1** (1943): 249; **2** (1944): 279 u. 533 — 13 Remington, J. W., W. F. Hamilton a. P. Dow, Amer. J. Physiol. **114** (1945): 536 — 14 Reuterwall, O., Acta med. Scand. **1921**, Suppl. 2; Virchows Arch. **239** (1922): 363 — 15 Wagner, R., Probleme und Beispiele biologischer Regelung, Stuttgart 1954 — 16 Wagner, R. u. E. Kapal, Zschr. Biol. **104** (1951): 169; **105** (1952): 263; Klin. Wschr. **30** (1952): 1; Naturwiss. **41** (1954): 29 — 17 Wagner, R. u. F. May, Zschr. Biol. **103** (1950): 179 — 18 Wetterer, E. u. H. Pieper, Zschr. Biol. **106** (1953): 23 — 19 Wezler, K. u. A. Böger, Zschr. Kreislaufforsch. **28** (1936): 759; Erg. Physiol. **41** (1939): 298

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)*

Experimentelle Untersuchungen über die Druck-Volumbeziehung von Gummischläuchen

I. Mitteilung

Von Hermann Bader und Ewald Kapal*

Mit 10 Abbildungen

Eingegangen am 9. März 1957

Bei Untersuchungen über die elastischen Eigenschaften des Aortenrohres (R. Wagner und E. Kapal⁵, H. Bader¹, H. Bader und E. Kapal², E. Kapal und H. Bader⁴) ergab sich wiederholt die Frage, in welcher Weise Änderungen der Rohrdimensionen auf das Druck-Volumdiagramm und die daraus abzuleitenden Größen der Volumelastizität E' und des Volumelastizitätsmoduls κ Einfluß nehmen. O. Frank³ hat in mehreren Arbeiten die Elastizität von dehnbaren Rohren theoretisch behandelt. Den Autor interessierte dabei vor allem die Abhängigkeit des Drucks vom Radius, die Erscheinung der Aufblähung, die bei derartigen Rohren zu beobachten ist, sowie die Beziehung zwischen den Wandspannungen in den drei Richtungen des Rohres und den linearen Moduln des Materials. Darüber hinaus sind aber auch die Beziehungen zwischen Druck und Volumen, sowie zwischen E' und κ einerseits und dem Druck andererseits von Bedeutung. Die für Arterienuntersuchungen entwickelte Methode bot sich dazu an, experimentelle Daten zu den erwähnten Überlegungen zu liefern.

Methodik

Mit der von R. Wagner und E. Kapal entwickelten Methode zur unmittelbaren und fortlaufenden Aufschrift von Druck-Volumdiagrammen wurden solche von Gummischläuchen verschiedener Radien, Wandstärken, Längen und Wandqualitäten aufgezeichnet. Die Gummischläuche wurden aus Gummiplatten geklebt. Es wurde darauf geachtet, daß die Breite der Überlappung am Klebrand immer im gleichen Verhältnis zum Umfang des Schlauches stand, nämlich 1 : 15. Es wurden drei verschiedene Gummiqualitäten verwendet: Paragummi in zwei verschiedenen Stärken, Bettuchgummi und ein dem Fahrradschlauch

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

ähnlicher Gummi. Variiert wurden ferner Radius und Länge der Paragummi-schläuche.

In die Enden der Schläuche wurde je ein Pfropfen aus hartem Gummi eingeklebt. Der eine dieser Pfropfen besaß eine Bohrung, durch die ein Glasrohr geführt war. Mittels eines praktisch undehnbaren Polyvinylschlauches wurde der zu dehnende Gummischlauch an die Apparatur angeschlossen.

Während der Dehnung entsteht an den Enden des Schlauches eine Krümmung in Längsrichtung, die dadurch zustande kommt, daß sich der Radius des Gummipfropfens, auf den der Schlauch aufgeklebt ist, nicht verändern kann, während sich der Schlauchradius vergrößert. Da die Länge des gekrümmten Stückes im Verhältnis zur ganzen Schlauchlänge klein ist, kann die durch die Aufbauchung bedingte Verfälschung des Druck-Volumdiagramms vernachlässigt werden.

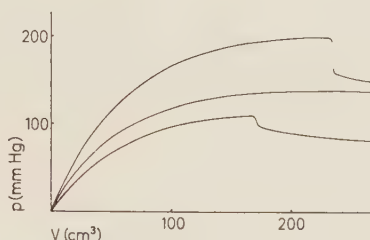


Abb. 1. Druck-Volum-Diagramme dreier Gummischläuche.

In Abb. 1 sind die Original-Druck-Volumdiagramme dreier Gummischläuche in ein gemeinsames Koordinatensystem übertragen. Sie zeigen denselben typischen Verlauf, wie er schon früher beschrieben wurde (O. Frank³, R. Wagner und E. Kapal⁵). Bis zu einem bestimmten Druck, an dem die Steigung Null wird, verläuft die Kurve konkav zur Abszisse, um dann plötzlich abzusinken. An diesem Punkt weicht die Wand des Schlauches an irgendeiner Stelle plötzlich auseinander und bläht sich kugelförmig auf, wobei der Radius im übrigen Schlauchbereich kleiner wird. Nach dem durch die Blähung bedingten steilen Druckabfall wird das Druck-Volumdiagramm wieder flacher, fällt aber weiterhin kontinuierlich in einem zur Abszisse konvexen Bogen ab.

Die drei in Abb. 1 gezeigten Druck-Volumdiagramme stammen von Schläuchen mit gleichem Wandmaterial, nämlich Paragummi. Radius, Länge und Wandstärke waren aber jeweils verschieden, und zwar betrug bei der obersten Kurve der Radius $r = 1$ cm, die Länge $l = 45$ cm und die Wandstärke $D = 0,8$ mm, bei der mittleren Kurve war $r = 1,5$ cm, $l = 20$ cm und $D = 0,8$ mm, bei der untersten Kurve war $r = 1$ cm, $l = 45$ cm und $D = 0,5$ mm. Das Ausgangsvolumen war demnach bei allen drei Schläuchen gleich, nämlich $141,2 \text{ cm}^3$. Bei der mittleren Kurve konnte die Blähung nicht registriert werden, da das Volumen der verwendeten Pumpe nicht ausreichte; der erreichte Druck entspricht aber bereits praktisch dem Blähungsdruck, da die Steigung des Druck-Volumdiagramms schon Null geworden ist.

Das Aufblähen von Schläuchen wurde von O. Frank³ in mehreren Veröffentlichungen experimentell und theoretisch eingehend behandelt. Bei der mathematischen Formulierung des Aufblähungsdrucks kam der Autor zu dem Ergebnis, daß

$$(1) \quad p_{\max} = \frac{E D_0}{(1 + \mu) e r_0}$$

(E = linearer Elastizitätsmodul des Wandmaterials am Beginn der Dehnung, D_0 = Ausgangswandstärke, μ = Querkontraktionskoeffizient, e = Basis der natürlichen Logarithmen, r_0 = Ausgangsradius). Aus dieser Formel ist zu ersehen, daß der Druck bei der Blähung abhängig ist vom Verhältnis D_0/r_0 , ferner von E und von μ . E ist bei den in Abb. 1 wiedergegebenen Kurven gleich, ebenso μ , das nach O. Frank beim Gummi 0,47 beträgt. (Bei Arterien beträgt μ annähernd 0,5, da ihre Wand einen hohen Gehalt an Wasser hat und damit fast inkompressibel ist). Das Verhältnis D_0/r_0 der Schläuche in Abb. 1 beträgt 100 : 108 : 160, das Verhältnis der erreichten Aufblähungsdrucke 100 : 110 : 160.

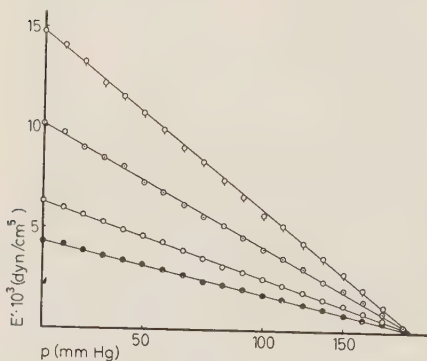


Abb. 2

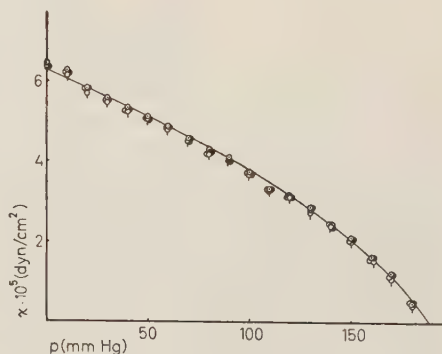


Abb. 3

- ○ $l = 13,4 \text{ cm}$
- ○ $l = 20,0 \text{ cm}$
- ○ $l = 30,0 \text{ cm}$
- ● $l = 45,0 \text{ cm}$

Abb. 2. Graphische Darstellung der Volumelastizität E' in Abhängigkeit vom Druck. Radius, Wandstärke und Wandmaterial der Schläuche waren jedesmal dieselben. Die Länge wurde variiert.

Abb. 3. Graphische Darstellung des Volumelastizitätsmoduls κ in Abhängigkeit vom Druck. Schlauchdimensionen wie in Abb. 2.

Von einem dieser Paragummischläuche ($r = 1 \text{ cm}$, $D = 0,8 \text{ mm}$) wurden Druck-Volumendiagramme bei verschiedener Schlauchlänge, also bei verschiedenen Ausgangsvolumina aufgenommen. Die Längen betrugen: 45 cm, 30 cm, 20 cm und 13,4 cm, die dazugehörigen Volumina 141,2 cm³, 94,2 cm³, 62,8 cm³ und 42,1 cm³. Der Aufblähungsdruck war bei allen Längen der gleiche, was nach Gl. 1 auch zu erwarten ist, da in ihr die Länge bzw. das Volumen nicht enthalten sind. Das am Punkt der Blähung erreichte Volumen war um so kleiner, je kleiner das Ausgangsvolumen war.

Die aus diesen Druck-Volumdiagrammen gemäß der Definition der Volumelastizität

$$(2) \quad E' = \frac{dp}{dV} \text{ (dyn/cm}^5\text{)}$$

errechneten Werte von E' sind in Abb. 2 in Abhängigkeit vom Druck graphisch dargestellt. Die einzelnen Kurven bilden anscheinend Gerade, die sich alle auf der Druckabszisse im Punkt ihres gemeinsamen Aufblähungsdrucks treffen. Die Steigung dieser Geraden ist um so größer,

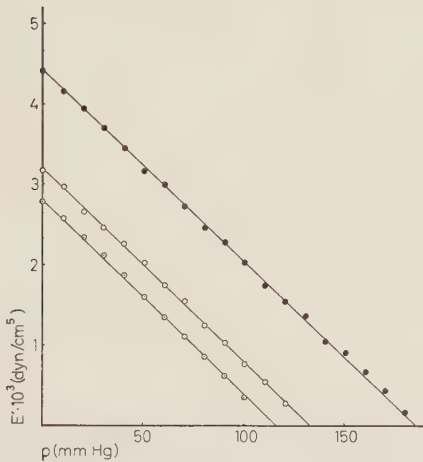


Abb. 4

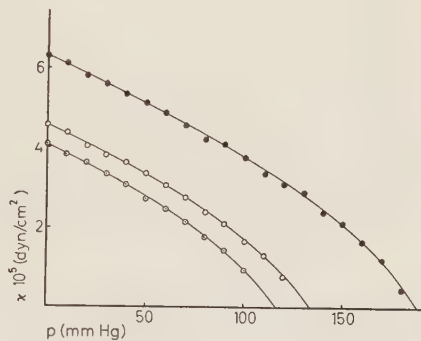


Abb. 5

- $r = 1 \text{ cm, } l = 45 \text{ cm, } D = 0,8 \text{ mm}$
- $r = 1,5 \text{ cm, } l = 20 \text{ cm, } D = 0,8 \text{ mm}$
- ◻—◻ $r = 1 \text{ cm, } l = 45 \text{ cm, } D = 0,5 \text{ mm}$

Abb. 4. Graphische Darstellung der Volumelastizität E' der Druck-Volum-Diagramme von Abb. 1 in Abhängigkeit vom Druck. Das Volumen war jedesmal dasselbe.

Abb. 5. Graphische Darstellung des Volumelastizitätsmoduls κ der Druckvolum-Diagramme von Abb. 1 in Abhängigkeit vom Druck. Dimensionen wie in Abb. 4.

je kleiner das Ausgangsvolumen war. Errechnet man aus E' und dem jeweils im Schlauch befindlichen Volumen V den Volumelastizitätsmodul

$$(3) \quad \kappa = E' V = \frac{dp}{dV} V \text{ (dyn/cm}^2\text{)}$$

und trägt dessen Werte in gleicher Weise wie bei E' in Abhängigkeit vom Druck auf, so erhält man die in Abb. 3 wiedergegebenen Kurven. Die den einzelnen Druckwerten zugehörigen κ -Werte liegen hier alle aufeinander, ihre Verbindung ergibt eine einzige Kurve, welche um so mehr konkav zur Abszisse verläuft, je mehr sie sich dieser nähert. Aus diesem Verhalten von E' und κ ergibt sich, daß Ausgangslänge und -volumen bei gleichem Radius und Wandmaterial zwar die Größe von E' , nicht aber die von κ beeinflussen.

Die Wirkung einer Abänderung des Radius oder der Wandstärke auf E' und κ zeigen Abb. 4 und 5, in denen die entsprechenden Werte wie

vorher dargestellt sind, die sich aus den in Abb. 1 wiedergegebenen Druck-Volumdiagrammen ergeben. Es sei daran erinnert, daß diese 3 Schläuche dasselbe Ausgangsvolumen besaßen. Die drei E' -Kurven (Abb. 4) laufen anscheinend einander parallel. Die κ -Kurven (Abb. 5) liegen nicht mehr wie in Abb. 3 aufeinander, sondern laufen nebeneinander her. Daß sie nicht etwa parallel zueinander sind, wie man bei bloßem Augenschein meinen könnte, ergibt sich aus Abb. 6: hier wurden die Werte von κ auf der logarithmisch geteilten Ordinate in der Form $\log (C-\kappa)$ aufgetragen.

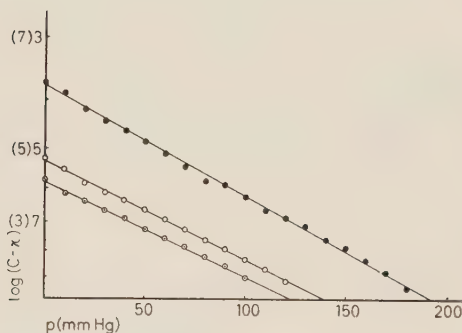


Abb. 6

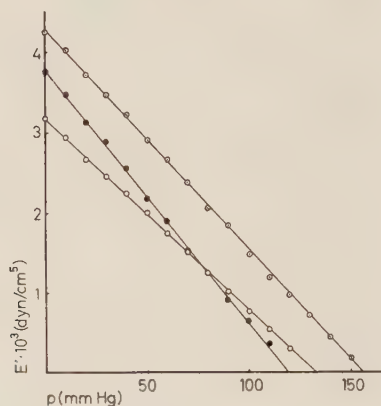


Abb. 7

Abb. 6. Graphische Darstellung des Volumelastizitätsmodul κ der Druckvolum-Diagramme von Abb. 1 in Abhängigkeit vom Druck. Die Ordinate ist von oben nach unten logarithmisch geteilt. κ ist in der Form $\log (C-\kappa)$ aufgetragen. C ist eine Konstante, die die Dimension dyn/cm^2 besitzen muß und deren Wert hier als 10^5 angenommen wurde. Schlauchdimensionen wie in Abb. 4. Die tatsächlichen κ -Werte sind in Klammern angegeben.

Abb. 7. Graphische Darstellung der Volumelastizität E' in Abhängigkeit vom Druck. Volumen, Radius und Länge waren jedesmal gleich, Wanddicke und Wandqualität waren verschieden.

- Bettuchgummi
- Paragummi
- ◌ Fahrradschlauch ähnlicher Gummi

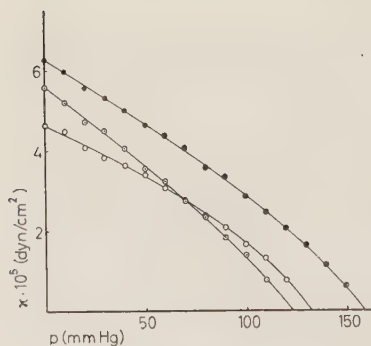


Abb. 8

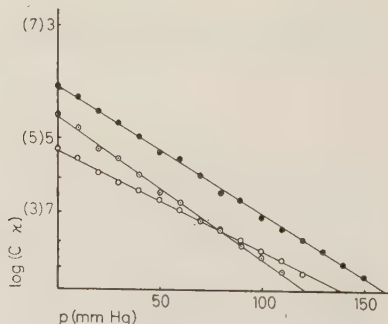


Abb. 9

Abb. 8. Graphische Darstellung des Volumelastizitätsmodul κ in Abhängigkeit vom Druck. Dimensionen wie in Abb. 7.

Abb. 9. Graphische Darstellung des Volumelastizitätsmodul κ in Abhängigkeit vom Druck wie in Abb. 6 aufgetragen.

Die Konstante C muß die Dimension dyn/cm^2 haben. Sie wurde für die Darstellung in Abb. 6 (ebenso auch für Abb. 9, 10 a und 10 b) mit einem Zahlenwert von 10^6 eingesetzt. Dabei ist die logarithmische Teilung der Ordinate von oben nach unten angeordnet. Die Zahlenwerte von $\kappa \cdot 10^5$ sind in Klammern angegeben, um eine rasche Orientierung zu ermöglichen. Aus den zur Abszisse konkaven κ -Kurven werden bei dieser Art der Darstellung Gerade, die offensichtlich nicht parallel zueinander laufen. Abb. 10 a läßt bei verkleinertem Maßstab erkennen, daß sich diese

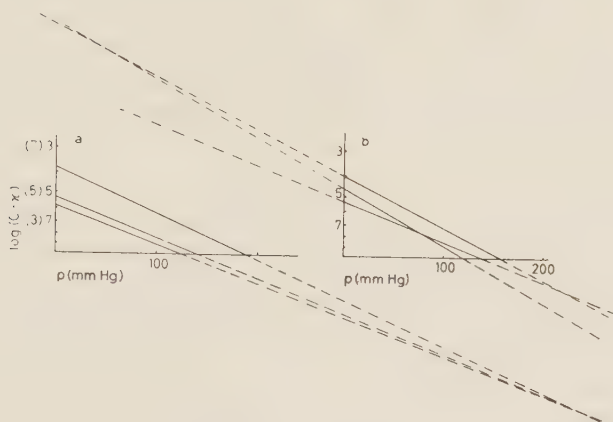


Abb. 10. a) Abb. 6 in verkleinertem Maßstab. Die Kurven sind nach unten extrapoliert. b) Abb. 9 in verkleinertem Maßstab. Die Kurven sind nach unten und oben extrapoliert.

Geraden in einem bestimmten Punkt unter der Abszisse treffen. Sollten sich wirklich alle in der beschriebenen Weise dargestellten κ -Kurven von Schläuchen gleicher Wandeigenschaften in diesem Punkt vereinigen, so müßte dessen Abscissenwert dem Druck entsprechen, der von solchen zylindrischen Schläuchen beliebiger Dimensionen nicht überschritten werden kann. Dieses Verhalten ist auch aus Gl. 1 ersichtlich. p ist bei gleichem E und μ nur noch vom Verhältnis D_0/r_0 abhängig. Dieses Verhältnis kann nie größer als 2:1 werden, wenn

$$(4) \quad r_0 = r_i + D/2,$$

wie von *O. Frank* angegeben wurde (r_i = Innenradius des Schlauches). Das Verhältnis 2:1 für D_0/r_0 ist gegeben, wenn $r_i = 0$ wird. Es ist dann gleichgültig, wie dick die Wand ist, das Verhältnis D_0/r_0 bleibt gleich. p_{\max} (in dyn/cm^2) wird dann $\frac{2E}{1,47e}$ oder rund 0,5 E . Es gibt also für jedes Rohrwandmaterial einen kritischen Druck, der unter keinen Umständen überschritten werden kann.

Aus dem besprochenen Verhalten der κ -Kurven ist also zu ersehen, daß der Radius und die Wandstärke in die Größe von κ eingehen. Aus einem beliebigen κ -Wert allein lassen sich keinerlei Schlüsse auf die Qualität der Rohrwand ziehen.

Wird E' von Schläuchen aus verschiedenem Wandmaterial, aber von gleichem Radius und gleicher Länge in Abhängigkeit vom Druck graphisch dargestellt, so erhält man Kurven, wie sie Abb. 7 zeigt. Die E' -Kurven laufen nicht mehr parallel, sondern divergieren; jede Kurve ist aber eine Gerade. Die entsprechenden κ -Kurven sind in Abb. 8 wiedergegeben. Auch diese Kurven divergieren, sind aber alle zur Abscisse konkav, wie es sich schon bei den oben besprochenen κ -Kurven ergeben hatte. Werden diese Kurven wiederum in der für Abb. 6 beschriebenen Weise dargestellt, so ergeben sich Gerade, die einander kreuzen, wie aus Abb. 9 bzw. 10 b ersichtlich ist. Die Wandqualität, die sich im linearen Elastizitätsmodul E ausdrückt, bewirkt somit eine verschiedengradige Steilheit der E' - und κ -Kurven. Der grundsätzliche Verlauf von E' (Gerade) und κ (zur Abscisse konkav) ist jedoch bei allen untersuchten Gummiarten gleich.

Zusammenfassung

Aus den vorliegenden experimentellen Ergebnissen ist folgendes zu schließen:

1. Bei Gummischläuchen nehmen E' und κ mit steigender Dehnung ab. Volumen und Länge des Schlauches sind bestimmend für die Steilheit der E' -Kurve in dem Sinn, daß diese mit steigendem Ausgangsvolumen oder wachsender Ausgangslänge flacher wird. Auf den Aufblähungsdruck und auf κ haben Volumen und Länge keinen Einfluß, wenn Ausgangsradius und -wanddicke gleich bleiben.

2. Bei gleichem Volumen und gleichem Wandmaterial haben sowohl der Radius wie die Wanddicke gemäß dem für p bestimmenden Verhältnis D_0/r_0 einen Einfluß auf den Blähungsdruck. Die E' -Kurve wird von diesem Verhältnis nur in ihrer Lage, nicht aber in ihrer Steilheit beeinflusst. Wird das Verhältnis D_0/r_0 vergrößert, so wird die E' -Kurve in Richtung höherer Druckwerte verschoben. Die κ -Kurve beeinflussen D_0/r_0 in ihrer Lage gleichsinnig wie E' und ebenfalls in ihrer Steilheit. Diese Änderungen bedingen, daß sich anscheinend sämtliche κ -Kurven von Schläuchen gleicher Wandqualität in einem Punkt unter der Abscisse treffen. Es folgt daraus, daß es für jedes Wandmaterial von zylindrischen Röhren einen kritischen Druck gibt, der nie überschritten werden kann, wie auch immer die Rohrabmessungen beschaffen sind.

3. Die Wandqualität, also der lineare Elastizitätsmodul des Wandmaterials beeinflusst nur die Steilheit sowohl der E' -Kurve als auch der κ -Kurve, deren grundsätzlicher Verlauf ist bei allen untersuchten Gummiarten gleich.

Summary

Rubber-tubes of different dimensions have been investigated by means of a method of continuously registering the pressure-volume-diagram. The influence of volume, radius, length, thickness and quality of the wall on the pressure-volume-diagram, the volume-elasticity E' and the volume-elasticity-modulus κ is discussed.

Résumé

Avec une méthode pour enregistrement continu du diagramme pression-volume, on examine des tubes de caoutchouc de dimensions différentes. On expose l'influence du volume, du rayon, de la longueur, de l'épaisseur des parois et de leur qualité sur le diagramme pression-volume et aussi sur l'élasticité du volume E' et sur le module d'élasticité du volume κ .

Schrifttum

- 1 *Bader, H.*, Zschr. Biol. **108** (1956): 321 — 2 *Bader, H.* u. *E. Kapal*, Zschr. Biol. **109** (1957): 250 — 3 *Frank, O.*, a) Zschr. Biol. **54** (1910): 531 — b) ebda. **71** (1920): 255 — c) ebda. **88** (1929): 93 — d) ebda. **88** (1929): 105 — 4 *Kapal, E.* u. *H. Bader*, Zschr. Biol.: im Druck — 5 *Wagner, R.* u. *E. Kapal*, Zschr. Biol. **104** (1951): 169; Zschr. Biol. **105** (1952): 263

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster/Westf.
(Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)*

Der Einfluß der Schlagfrequenz auf Aktionspotentiale (AP) und Mechanogramme (MG) des Herzstreifens in verschiedenen Temperaturbereichen *)

Von O. Wiegmann, H. G. Kraft und J. Küper

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 30. März 1957

Literatur und Fragestellung

In vorausgehenden Mitteilungen beschäftigten wir uns mit den Beziehungen zwischen elektrischer und mechanischer Herztätigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur⁷ und in Abhängigkeit von der Schlagfrequenz¹⁰. Es war naheliegend, nun auch die Temperaturabhängigkeit von Schlagfrequenzeinflüssen auf das Herz zu untersuchen. Bisher wurden unter diesen Bedingungen nur die Veränderungen der Mechanogramme von *Hajdu* und *Szent-Györgyi*^{5, 6} beschrieben. Die Veranlassung, sowohl die Schlagfrequenz als auch die Temperatur zu ändern, ergab sich ihnen beim Studium des „Treppenphänomens“, das 1871 von Bowditch entdeckt wurde. Die Autoren beobachteten nämlich, daß mit ansteigender Temperatur auch das Ausmaß der Treppe zunimmt, unter der Voraussetzung, daß die Reizfrequenz hierbei ebenfalls soweit erhöht wird, daß am Ende der Treppe die bei der betreffenden Temperatur höchstmöglichen Amplituden der Mechanogramme (MG) erreicht werden. *Szent-Györgyi*¹⁸ nannte diese Reizfrequenz „optimal“. In einem relativ großen Temperaturbereich (0°—15° C) war dabei dieser Höchstwert konstant, so daß die Vergrößerung der Treppe durch die bei Temperatursteigerung auftretende Amplitudenverminderung der ersten Kontraktion nach vorheriger Ruhe zustande kam. Bei Abkühlung wurde umgekehrt die Treppe durch Amplitudenzunahme der ersten Kontraktion immer geringer und verschwand völlig um 0° C, da hier die schon nach vorheriger Ruhe maximalen Amplituden durch keine Schlagfrequenz mehr zu steigern waren. Die vorliegenden Untersuchungen sollen hauptsächlich der Beantwortung folgender Fragen dienen:

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

a) Wie verhalten sich AP und MG in ihrer Dauer, Größe und Form bei Anwendung einer Reihe von Reizfrequenzen, die unter verschiedenen Temperaturen nicht verändert werden? Welche Rolle spielt bei der Anpassung an diese Frequenzen das unter verschiedenen Temperaturen wechselnde Schlagintervall?

b) Ist es möglich, unter verschiedenen Temperaturen die Wirkung verschiedener Schlagintervalle durch Auswahl bestimmter Reizfrequenzen auszuschalten? Wie verhalten sich dann AP und MG in ihrer Dauer, Größe und Form?

Methodik

Die Präparation, die Reizung der Herzstreifenpräparate (*Frosch, Rana temporaria*) und die Registrierung der monophasischen Aktionspotentiale wurde auf gleiche Weise durchgeführt, wie das früher von uns beschrieben worden ist¹⁰. Einzelfaserableitungen der AP erschienen uns aus den gleichen Gründen wie bei *Niedergerke*¹³ für den Vergleich mit den in jedem Falle summarischen MG auch bei diesen Untersuchungen nicht geeignet. Die MG wurden synchron, entweder wie vordem isotonisch, oder mit Hilfe der Spezialröhre RCA 5734 isometrisch aufgenommen. Diese Röhre besitzt eine bewegliche Anode mit einem nach außen herausgeführten als Hebel verwendbaren Zapfen, bei der sich der Innenwiderstand bei mechanischer Belastung in nahezu linearer Abhängigkeit ändert. Sie wurde von uns als variabler Widerstand Rx im Gegensatz zu früher gebräuchlichen Schaltungen^{14, 19} in eine einfache Wheatstonesche Brücke ein-

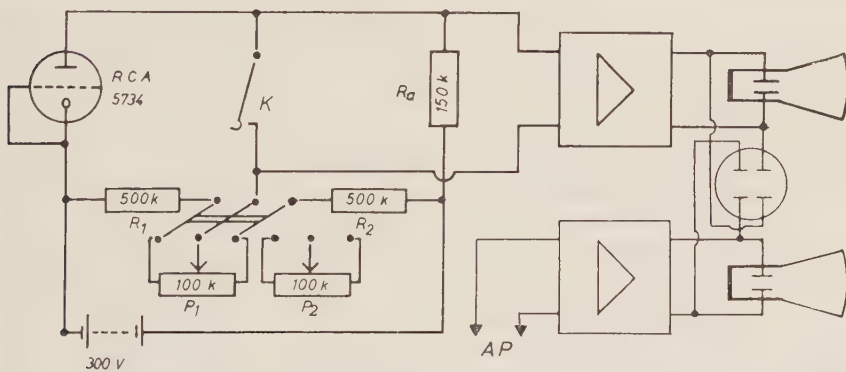


Abb. 1. Schaltskizze für die isometrische Mechanogrammregistrierung. K = Kurzschluß-taste. AP = Eingangskabel für Aktionspotentialregistrierung.

gebaut (Abb. 1). Der Außenwiderstand R_a mußte wegen der Brückensymmetrie genau so groß wie der R_i der Brücke sein. Um die Anodenbatterien nicht zu überlasten, wählten wir die Reihenwiderstände R_1 und R_2 relativ hochohmig. Mit dem zwischen R_1 und R_2 liegenden 100 K-Potentiometer konnten wir bei jeder Änderung des Verhältnisses von R_i zu R_a die Brücke wieder symmetrieren. Zur Isolierung des Präparates gegen die Anode schoben wir einen 10 mm langen in der Mitte passend aufgebohrten, dünnen Plexiglasstab auf den beweglichen Anodenzapfen. Durch diese gleichzeitige Verlängerung des wirk-samen Hebels wurde eine noch höhere Empfindlichkeit für mechanische Be-lastungen erzielt. Verschieden weit vom Drehpunkt entfernte Einkerbungen zum gleichmäßigen Aufhängen der Präparate erlaubten außerdem, die Emp-findlichkeit des Systems zu variieren. Um die von den Herstellern angegebene Anodendeflektion von maximal $\pm 30'$ nicht versehentlich zu überschreiten, führ-

ten wir zur Sicherung den Plexiglasstab durch ein entsprechend dimensioniertes Loch einer Plexiglaskappe, die den Röhrenmantel fest umschloß. Als Null-Instrument der Brücke verwandten wir einen Gleichspannungsverstärker (Philips 4530), dessen Ausgangskabel direkt an die Ablenkplatten eines Braunschens Rohres des von uns auch zur AP-Registrierung benutzten Doppelelektrokardiographen (Firma Atlas) angeschlossen wurden. Zwischen die beiden Null-Zweige der Brücke legten wir eine Kurzschlußaste (K), mit der die Symmetrie der Brücke kontrolliert werden konnte. Bewirkten Öffnung und Schließung der Taste noch Ausschläge im Registrier- bzw. in einem parallelgeschalteten Sichtgerät, dann mußte das Brückenpotentiometer P1 bis zur Herstellung der Symmetrie nachgestellt werden. Zur Erreichung einer gleichmäßigen Vorspannung aller Präparate war die Aufstellung einer Eichkurve für die Auslenkung des Null-Instrumentes in mV als Funktion der mechanischen Vorspannung in g notwendig. Die mechanische Vorspannung konnte dann leicht in Eichausschlägen des Verstärkers gemessen werden. Die genaue Einstellung wurde durch einen Feintrieb vorgenommen, an den die Röhre durch einen Aluminiumstab fixiert war. Danach mußte die Brücke wieder durch P1 symmetriert werden, um den Verstärker bei der MG-Registrierung nicht zu übersteuern. Änderungen der Vorspannung während des Versuches konnten durch beliebige Betätigung der Kurzschlußaste leicht festgestellt und durch entsprechende Lageänderungen der Röhre kompensiert werden. Will man diese Veränderungen quantitativ verfolgen, so empfiehlt es sich, ein gleichdimensioniertes Potentiometer P2 zu P1 über einen Mehrfachschalter parallel zu schalten. Durch Rückschalten auf P2, dessen Stellung während des Versuches nicht geändert werden darf, und durch Schließen und Öffnen von K kann jede Änderung der Vorspannung leicht quantitativ erfaßt und registriert werden. Sind diese Änderungen so stark, daß bei einer für die MG-Registrierung passenden Empfindlichkeit der Verstärker übersteuert wird, muß eine entsprechende Verminderung der Eingangsspannung am Verstärker vorgenommen werden. Die mechanische Vorspannung unserer Herzstreifenpräparate betrug 1,21 g. Wir wählten sie absichtlich so hoch, um Gefügeverschiebungen der Präparate während der Kontraktion möglichst gering zu halten. Die Kontraktionen wurden dadurch weitgehend isometrisch. Die Exkursionen, selbst des verlängerten Anodenzapfens, spielten größenordnungsmäßig keine Rolle (maximal ca. 20 μ). Jedem Versuch ging eine Ruhepause von 5 Minuten voraus, um die Präparate an die verschiedenen Temperaturen, die bei unseren Versuchen einen Bereich von 4° C bis 30° C umfaßten, anzupassen. Bei unseren Versuchen gingen wir in einer ersten Untersuchungsreihe einmal vom ruhenden Präparat aus, dem wir bestimmte Schlagfrequenzen auferlegten, die unter verschiedenen Temperaturen nicht geändert wurden und zum anderen führten wir nach vorangegangener längerer Reizung plötzlich Halbierungen der Schlagfrequenz durch. In einer zweiten Versuchsreihe veränderten wir bei jeder Temperatur die Reizfrequenz so, daß die Reizintervalle immer der Länge des ersten AP nach vorhergehender Ruhe entsprachen. Bei allen Versuchen kamen nur konstante Reizfrequenzen zur Anwendung. Die Zahl der Versuche betrug 81.

Ergebnisse

a) Untersuchungen mit gleichbleibenden Reizfrequenzen

Die Anwendung einer Reihe gleichbleibender Reizfrequenzen (4, 6, 12, 16, 20, 30, 60 und 80/min) bei verschiedenen Temperaturen war in einem Bereich von 4° C bis 30° C nur mit Einschränkungen möglich. Erniedrigt man nämlich die Temperatur, so fallen schließlich durch die zunehmende Verlängerung der AP und der entsprechenden Refraktärphasen die höch-

sten Schlagfrequenzen aus. Erhöht man die Temperatur, so werden die Schlagintervalle bei gleichbleibender Reizfrequenz durch die Verkürzung der AP und MG so groß, daß schließlich für das Präparat Bedingungen wie nach vorheriger Ruhe vorliegen. Aus Abb. 2 a und 2 b sind für die

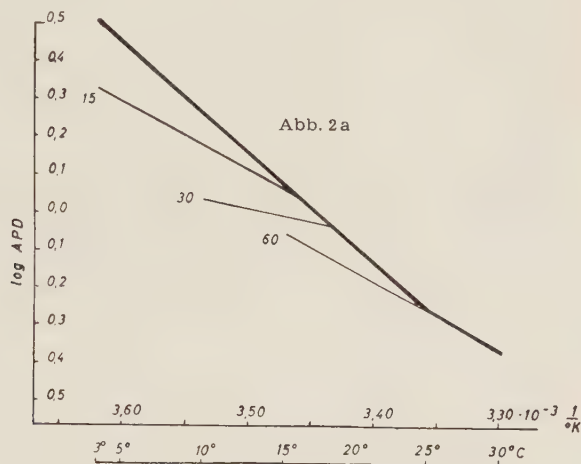
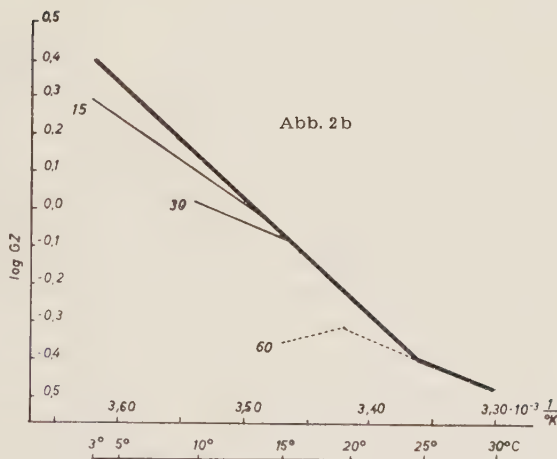


Abb. 2 a und b. Darstellung der Aktionspotentialdauer (APD, Abb. 2 a) und der Gipfelzeit (GZ, Abb. 2 b) in Abhängigkeit von der Temperatur bei verschiedenen gleichbleibenden Frequenzen (15, 30 und 60/min). Die dick gezeichneten Kurven stellen die Ausgangswerte nach vorangegangener Ruhe dar („Ruhewerte“). Die bezifferten Kurven geben die APD und GZ nach erfolgter Anpassung an die 3 Reizfrequenzen wieder. Ordinate: Log. Aktionspotentialdauer bzw. Gipfelzeit. Abszisse: Temperatur. Obere Skala als $1/T^{\circ}\text{K}$ untere Skala als $t^{\circ}\text{C}$. Bezifferung der Kurven = Reizfrequenz/min.



Verkürzung der AP und MG Beispiele mit den Schlagfrequenzen 15, 30 und 60/min ersichtlich. Diese Frequenzen wurden jeweils dem ruhenden Präparat auferlegt. Anstelle der gesamten Kontraktionsdauer nahmen wir wie früher¹⁰ aus praktischen Gründen nur die Gipfelzeit (GZ) des MG. Die obere stark gezeichnete Kurve in beiden Abb. gibt die AP-Dauer und GZ nach vorheriger Ruhe wieder. Die dünner gezeichneten Kurven geringerer Steigung geben die Werte für die AP-Dauer und GZ nach erfolgter Anpassung wieder, die spätestens nach dem 7. Reiz einer jeden Frequenz erfolgte. Die Zeitwerte wurden logarithmisch auf die Ordinate aufgetragen. Die Temperatur wurde auf die Abszisse, in der oberen Skala

als Reziprokwert der absoluten Temperatur linear und in der unteren Scala in °C ebenfalls linear aufgetragen. In Anlehnung an eine frühere Arbeit⁷ soll hierdurch gezeigt werden, daß graphisch kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Darstellungen vorhanden ist. Sämtliche abgebildeten Kurven folgen bei beiden Abszissenmaßstäben weitgehend Geraden, geben also sowohl konstante μ - als auch Q_{10} -Werte. Daraus geht hervor, daß sowohl die van't Hoffsche Regel (mathematische Formulierung: $\ln Q_{10} = \frac{10}{d} \frac{d \ln}{dT} K$) als auch das Arrheniussche Gesetz ($\frac{d \ln K}{dT} = -\frac{\mu}{R}$) weitgehend gültig sind*.

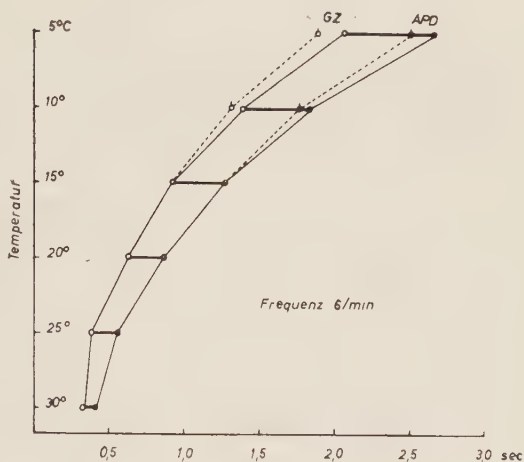
Ein Vergleich der entsprechenden frequenzabhängigen Kurven der AP-Dauer und der GZ zeigt jedoch, daß sie eine unterschiedliche Steigung haben und auch nicht in ganz gleichen Bereichen in die Kurve der Ruhewerte einmünden. Unter diesen Versuchsbedingungen finden sich also gewisse Abweichungen von der früher^{7, 10} beschriebenen weitgehenden Parallelität zwischen AP- und MG-Dauer. Bei einer Reizfrequenz von 60/min und bei einer Temperatur von 15° C kommt es zu einer zusätzlichen Verkürzung der Gipfelzeit durch Superposition der MG. Es handelt sich dann jedoch nicht mehr um eine echte zusätzliche Verkürzung, da die Messung der GZ nur von den erhöhten Fußpunkten der MG-Kurven erfolgen konnte. Die Kurve wurde deshalb in Abb. 2 b gestrichelt dargestellt. Die mittlere Streuung in allen Versuchen lag bei $\pm 10\%$. Die Verkürzung durch die auferlegten Reizfrequenzen vollzog sich bei allen Temperaturen ebenso wie es früher¹⁰ beschrieben wurde: bei den AP durch ausschließliche Verkürzung der ersten 10 %-Phase der Repolarisation und bei den MG durch vorwiegende Verkürzung der ersten und letzten 20 %-Phasen der Kontraktionskurven. Bei der isotonischen und isometrischen MG-Registrierung ergaben sich nur insofern Unterschiede, als bei der letzteren der Anstieg der Kontraktionskurve gleichförmiger in der Steigung als der Abfall war, wodurch die gesamte Kurve leicht asymmetrisch wurde.

Während die Amplituden der AP unter allen Versuchsbedingungen stets unverändert blieben, zeigten die MG bei der ersten Kontraktion einer jeden Reizserie mit ansteigender Temperatur die bekannte Amplitudenverminderung⁷. Setzt man nach *Szent-Györgyi*¹⁸ die Amplitudengröße bei 0° C mit 100 % an, so sinkt sie schließlich bei einer maximalen Temperatur von 30° C auf 37 % des Ausgangswertes ab. Das bei weiterer Reizung auftretende Treppenphänomen schwächt sich mit ansteigender Temperatur, ähnlich wie es bei den Verkürzungsprozessen beobachtet wurde, mehr und mehr ab. Die Lage des Kontraktionsgipfels zum Ende des AP erfuhr unter verschiedenen Temperaturen keine wesentliche Änderung, wie aus Abb. 3 für die Reizfrequenz 6/min ersichtlich ist. Das punktierte Kurvenpaar gibt die AP-Dauer (APD, rechte Kurve) und die Gipfelzeit (GZ, linke Kurve) nach erfolgter Anpassung an die Reizfrequenz wieder. Das

* Auf eine Wiedergabe von μ - und Q_{10} -Werten, die aus der verschiedenen Steigung der Kurven abzulesen bzw. nach den beiden Formeln zu berechnen sind, wurde bewußt verzichtet, da eine Interpretation dieser Zahlen unter den vorliegenden Versuchsbedingungen nicht möglich ist.

ausgezogene Kurvenpaar stellt die entsprechenden Ruhewerte dar. Nach Hajdu und Szent-Györgyi^{5, 6} ist unter der Bedingung der gleichbleibenden Reizfrequenz nicht zu entscheiden, in welchem Maße diese Veränderungen der Treppe eine Folge der durch die Temperatur geänderten Schlagintervalle sind. Sie forderten deshalb, man müsse bei jeder Temperatur die für die Kontraktion „optimale“ Reizfrequenz anwenden, d. h. die Frequenz, bei der nach Überwindung der Treppe die Kontraktionsamplituden maximal sind. Nur so könne man die für die Schlagfrequenz „spezifischen“ Veränderungen der Amplitude unter verschiedenen Temperaturen beurteilen. Da auch die AP-Dauer und GZ unter dem Gesichtspunkt der unter verschiedenen Temperaturen wechselnden Schlagintervalle betrachtet werden mußten, war es also nötig, für jede Temperatur eine solche Reizfrequenz auszuwählen, die für die erwähnten Größen den Einfluß der temperaturabhängigen Intervalldauer ausschloß.

Abb. 3. Vergleich zwischen Aktionspotentialdauer (APD) und Gipfelzeit (GZ) bei verschiedenen Temperaturen und einer konstanten Schlagfrequenz von 6/min. Die ausgezogenen Kurven stellen die APD und die GZ nach vorausgegangenener Ruhe dar, die gestrichelten Kurven geben die entsprechenden Werte nach erfolgter Anpassung an die Reizfrequenz wieder. Die zeitliche Differenz zwischen GZ und APD wird durch die Anpassung nicht geändert. Die Lage des Kontraktionsmaximums bleibt im Hinblick auf das AP-Ende also konstant. Ordinate: Temperatur °C, Abszisse: Zeit in sec.



b) Untersuchungen mit Reizfrequenzen, die zusammen mit der Temperatur geändert wurden

Bei dieser zweiten Untersuchungsreihe wandten wir bei jeder Temperatur nur solche Reizfrequenzen an, deren Reizintervalle der Dauer des ersten AP nach vorheriger Ruhe entsprachen. Damit genügten wir zugleich der von Szent-Györgyi¹⁸ erhobenen Forderung nach der unter verschiedenen Temperaturen für die MG-Amplituden „optimalen“ Schlagfrequenz, da hierbei in unseren Versuchen die höchsten Werte erreicht wurden, wenn die Treppe überwunden war. Das Verhalten der AP-Dauer und der Gipfelzeit (GZ) unter diesen Bedingungen ist aus Abb. 4 ersichtlich. Die beiden dargestellten Kurven verlaufen in ihrer prozentualen Verkürzung weitgehend parallel und sind in den extremen Temperaturbereichen besonders steil. Eine deutlich ins Auge fallende Divergenz ergab sich lediglich zwischen 25° und 30° C. Bei 30° C blieb die GZ des Mechanogramms durch die Schlagfrequenz unbeeinflusst, während sich die AP-Dauer noch

um 4 % ihres Ausgangswertes verkürzte. Das Ausmaß der Verkürzung beider Prozesse nahm also unter steigender Temperatur deutlich ab. Die Art der Verkürzung war bei AP und MG genau so, wie das oben für die gleichbleibenden Frequenzen beschrieben wurde.

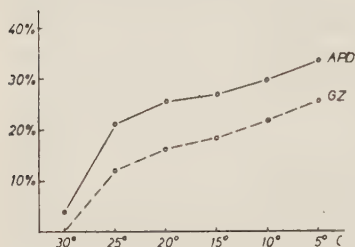


Abb. 4. Prozentuale Verkürzung der Aktionspotentialdauer (APD) und der Gipfelzeit (GZ) bei Schlagfrequenzen, die in Abhängigkeit von der Temperatur geändert wurden. Ordinate: Verkürzung in % des Ausgangswertes. Abszisse: Temperatur in °C.

Die MG-Amplitude der ersten Kontraktion einer jeden Reizserie fiel — wie schon erwähnt — unter ansteigender Temperatur ab. In gleichem Maße nahm nun bei der Anwendung von Reizfrequenzen, die zusammen mit der Temperatur geändert wurden, das Ausmaß der Treppe zu und zwar über den gesamten Temperaturbereich von 4° bis 30° C. Nach Überwindung der Treppe wurde in jedem Falle also der gleiche Wert erreicht,

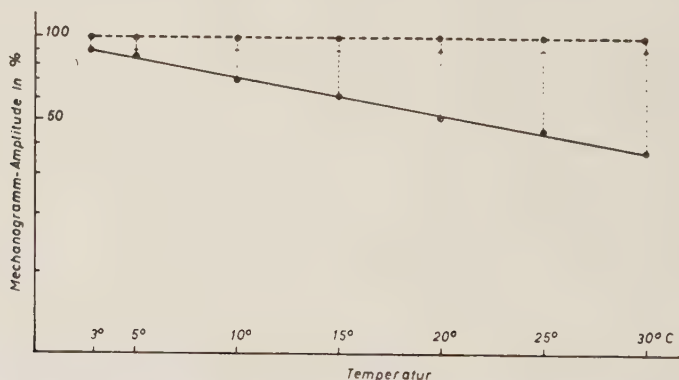


Abb. 5. Das Ausmaß der Treppe unter verschiedenen Temperaturen bei in Abhängigkeit von der Temperatur von uns geänderten Schlagfrequenzen. Die untere ausgezogene Kurve stellt die Ausgangswerte der Amplituden nach vorheriger Ruhe dar. Die obere gestrichelte Kurve gibt den immer wieder erreichten Höchstwert der Treppe = 100 %-Wert wieder. Die senkrechten Linien zwischen den beiden Kurven gestatten das Ausmaß der Treppe unter verschiedenen Temperaturen abzulesen. Ordinate: Mechanogramm-amplitude in log. % des Höchstwertes. Abszisse: Temperatur in °C.

der von uns nach einem Vorschlag von Szent-Györgyi¹⁸ mit 100 % angesetzt worden war. Abb. 5 zeigt dieses Verhalten. Die einfach log. Darstellung streckt die Kurve der jeweils ersten Amplituden nach vorheriger Ruhe. Zwischen der horizontalen gestrichelten Kurve der 100 %-Werte nach Überwindung der Treppe und der ausgezogenen Kurve der „Ruhewerte“ geben die punktierten senkrechten Linien das Ausmaß der Treppe bei verschiedenen Temperaturen wieder. Die Zahl der zur Überwindung der Treppe notwendigen Reize nahm mit steigender Temperatur ebenso wie das Ausmaß des Treppenphänomens zu. Während bei 5° bis 10° C,

also bei hoher Ausgangsamplitude und geringer nachfolgender Treppe mit 2—3 Kontraktionen der 100 %-Wert erreicht wurde, waren hierfür bei 30° C 6—7 Kontraktionen erforderlich. Ebenso erfuhr das von uns schon früher¹⁰ auch am Kaltblüter gefundene „Umschaltphänomen“ mit ansteigender Temperatur eine Verstärkung. Unterhalb von 10° C war es kaum noch nachzuweisen. Die dem „Umschaltphänomen“ vorausgehende Amplitudenverminderung (nach längerer Reizung) trat mit zunehmender Temperatur sowohl rascher als auch ausgiebiger auf. Die Lage des Kontraktionsmaximums im Hinblick auf das AP-Ende, über die schon früher^{7, 10} von uns berichtet worden ist, erfuhr sowohl bei der Anwendung gleichbleibender als auch mit der Temperatur geänderter Schlagfrequenzen keine wesentliche Änderung, blieb also in der durch die Temperatur festgelegten Phase der Repolarisation liegen (Abb. 3). Die Amplituden der AP blieben auch unter den mit der Temperatur geänderten Schlagfrequenzen stets unverändert.

Besprechung der Ergebnisse

Bei den gleichbleibenden Reizfrequenzen war die Anpassung der Aktionspotentiale (AP) und Mechanogramme (MG) vorwiegend eine Funktion der sich ändernden Schlagintervalle und somit nur eine mittelbare Folge der Temperaturänderungen. Das Ausmaß der Veränderungen von AP-Dauer und Gipfelzeit steht dann weitgehend in der Gesetzmäßigkeit, die durch die Kurven der sich wiederherstellenden Erregungsdauer bzw. durch die als ähnlich vorausgesetzten Kurven der sich wiederherstellenden Kontraktionsdauer gegeben ist, wenn auch während der Verkürzung der AP bei der Anpassung an eine auferlegte Schlagfrequenz diese Gesetzmäßigkeit nicht gültig ist¹⁰.

Nach Damblé³ ändert sich jedoch unter verschiedenen Temperaturen der Verlauf der Kurve der sich wiederherstellenden Erregungsdauer, so daß nicht nur die unter verschiedenen Temperaturen verschiedene Intervalldauer, sondern auch diese Änderungen im Kurvenverlauf dafür verantwortlich sind, daß die Dauer des elektrischen und mechanischen Geschehens bei gleichbleibenden Reizfrequenzen sich in der beschriebenen Weise ändern. Für die MG konnten wir auf Grund unserer Versuche eine weitgehende Parallelität voraussetzen. Das Ausmaß des „Treppenphänomens“ bei der Anpassung an eine gleichbleibende Reizfrequenz verminderte sich unter Temperatursteigerung ähnlich wie die AP- und MG-Verkürzung, d. h. auch bei den Amplituden der MG war unter diesen Bedingungen die wechselnde Intervalldauer der entscheidende Faktor.

Die Ausschaltung von Schlagintervalländerungen unter verschiedenen Temperaturen glaubten wir mit hinreichender Genauigkeit durch Anwendung der Reizfrequenzen vorzunehmen, deren Reizintervalle bei den verschiedenen Temperaturen jeweils der Länge des ersten AP nach vorheriger Ruhe entsprach. Der zweite Reiz solcher Reizserien fiel dann immer auf den Ausgangspunkt der Kurve der sich wiederherstellenden Erregungs- bzw. Kontraktionsdauer (siehe Kurven bei Damblé³). Auf diese Weise entsprachen wir auch der Forderung Szent-Györgyis¹⁸ nach Anwen-

dung der jeweils „optimalen“ Schlagfrequenz, da in unseren Versuchen hierbei am Ende der Treppe bei allen Temperaturen konstante Höchstwerte erreicht wurden, die wir gleich 100 % setzten. Wir konnten also durch Anwendung der in der 2. Versuchsreihe ausgewählten Frequenzen die drei wichtigsten Größen: AP- und MG-Dauer und MG-Amplitude wie in der ersten Versuchsreihe unter einheitliche Experimentalbedingungen stellen.

Der Einfluß der mit jeder Temperatur geänderten Schlagfrequenzen auf die MG-Amplitude war umgekehrt wie bei den unter verschiedenen Temperaturen gleichbleibenden Schlagfrequenzen: Bei ersteren nahm die Treppe mit ansteigender Temperatur exponentiell zu, während bei letzteren die Treppe kleiner wurde und schließlich verschwand, wenn das Schlagintervall so groß wurde, daß für das Präparat Ruhebedingungen vorlagen. Da auch das von Dale^{1, 2} erstmals beschriebene „Umschaltphänomen“ ähnlich wie die Treppe unter fortlaufend geänderten Reizfrequenzen mit ansteigender Temperatur zunimmt, gewinnen die Hypothesen im Schrifttum an Wahrscheinlichkeit (Übersicht in einer vorhergehenden Arbeit¹⁰), die für alle durch die Schlagfrequenz hervorgerufenen Änderungen der MG-Amplituden einen gleichartigen, ursächlichen Faktor annehmen. Ähnliche Verhältnisse wie bei den MG-Amplituden fanden sich bei den Veränderungen der AP-Dauer und der Gipfelzeit des MG, wenn man die Auswirkungen gleichbleibender und mit der Temperatur gleichzeitig veränderter Reizfrequenzen vergleicht. Zwar fand sich — anders als bei den MG-Amplituden — bei der Anpassung an die beiden Reizfrequenzarten mit zunehmender Temperatur eine abnehmende Verkürzung beider Prozesse, aber bei den gleichbleibenden Frequenzen ist diese viel ausgiebiger und vor allem hört sie bei einer für jede Frequenz charakteristischen Temperatur völlig auf, wenn das Schlagintervall so groß geworden ist, daß für das Präparat Ruhebedingungen vorliegen. Bei den mit jeder Temperatur in bestimmter Weise geänderten Reizfrequenzen erstreckte sich dagegen die Abnahme der Verkürzung über den gesamten Temperaturbereich von 4° bis 30° C und hörte auch bei 30° für die AP nicht völlig auf. Über die den Veränderungen der AP und MG zugrunde liegenden Prozesse, die bei der Anpassung des ruhenden Präparates auftreten und von der Intervalldauer unabhängig sind, ist bis jetzt noch nichts bekannt*.

Mehr ist über die Vorgänge während der Schlagintervalle bekannt, deren Bedeutung erstmalig von Schellong und Schütz¹⁵ für die Wiederherstellung der AP-Dauer erkannt wurde. Im Hinblick auf die MG-Dauer wurden ähnliche Befunde von F. B. Hofmann⁹, Trautwein und Dudel²¹ und Kraft und Wiegmann¹⁰ erhoben. Schließlich konnte auch für die Größe der MG-Amplituden von Szent-Györgyi¹⁸ und Kraft und Wiegmann¹⁰ eine Abhängigkeit von der Länge des vorausgehenden Schlagintervalles gezeigt werden. Nach all diesen Befunden stehen diese 3 Größen in einer quantitativen Beziehung zur Dauer des jeweils vorangegangenen Schlagintervalls, bei dessen Verlängerung AP-Dauer und Gipfelzeit des

* Diese Fragen werden z. Zt. durch Versuche mit wechselndem Ionenmilieu von uns weiterverfolgt.

MG (MG-Dauer) bis zur Erreichung ihres maximalen „Ruhewertes“ zunehmen, während die MG-Amplituden bis zu ihren minimalen „Ruhewerten“ abnehmen. Die AP-Amplituden konnten bei allen Untersuchungen vernachlässigt werden, da sie stets unverändert blieben. Die Vorgänge während der Schlagintervalle scheinen vor allen Dingen Ionenwanderungen zu sein, die zwischen Zellinnerem und Außenmilieu stattfinden und offenbar dazu dienen, die während einer Aktion (Nerv und Muskel) veränderte Ionenverteilung an der Zellmembran wiederherzustellen. Hauptsächlich die Wanderungen der Kationen Na, K, Ca und Mg wurden beschrieben und zwar im Zusammenhang mit Veränderungen an den AP von *Hodgkin*⁸, *Weidmann*²² und *Stämpfli*¹⁷ u. a. und in Verbindung mit Veränderungen der MG von *Szent-Györgyi*¹⁸, *Fleckenstein*⁴, *Niedergerke*^{12, 13} und *Moulin* und *Wilbrandt*¹¹ u. a. Leider liegen z. Zt. noch keine Untersuchungen vor, bei denen gleichzeitig mit der Aufstellung der Kurve der sich wiederherstellenden Erregungs- bzw. Kontraktionsdauer quantitative Ionenmessungen innerhalb oder außerhalb der Zelle durchgeführt wurden. Ebenso wie in unseren früheren Untersuchungen konnte auch durch die vorliegenden Experimente die grundsätzliche Auffassung von *E. Schütz*¹⁶ bestätigt werden, daß elektrische und mechanische Prozesse am Herzen mit Ausnahme der Dauer weitgehend voneinander unabhängig sind. Ferner bestätigte sich erneut, daß außer den Einflüssen, die durch verschiedene Schlagintervalle bedingt sind, bei der Anpassung des ruhenden Präparates an eine konstante Reizfrequenz noch andere Faktoren Aktionspotentiale und Mechanogramme beeinflussen.

Zusammenfassung

Am Herzstreifenpräparat des Frosches wurden die durch verschiedene Schlagfrequenzen bedingten Veränderungen an Aktionspotentialen und Mechanogrammen unter verschiedenen Temperaturen untersucht. Dabei wurden folgende Befunde erhoben.

1. Bei der Anwendung von unter verschiedenen Temperaturen gleichbleibenden Schlagfrequenzen am vorher ruhenden Präparat war deren Wirkung auf Aktionspotentiale und Mechanogramme auf einen kleinen Temperaturbereich beschränkt. Das Ausmaß aller Anpassungsvorgänge an diese Reizfrequenzen: Exponentielle Verkürzung von Aktionspotentialen und Gipfelzeit und das Treppenphänomen, nahm bei Steigerung der Temperatur ab und war vorwiegend eine Folge der sich hierbei vergrößernden Schlagintervalle.

2. Stellte man für jede Temperatur die Reizfrequenz so ein, daß die temperaturabhängigen Schlagintervalle fortfielen (Reizintervall = Länge der Aktionspotentiale nach vorheriger Ruhe), so konnte der gesamte Temperaturbereich von 4° bis 30° C untersucht werden. Die prozentuale Verkürzung von Aktionspotentialen und Gipfelzeit nahm zwar ebenfalls mit steigender Temperatur ab, folgte jedoch nicht einer Exponentialfunktion. Das Treppenphänomen verstärkte sich von 4° bis 30° C in gleichem Maße, wie sich (exponentiell) die Ruhewerte der Mechanogrammamplituden unter steigender Temperatur verminderten.

3. Ein Zusammenhang zwischen elektrischem und mechanischem Geschehen fand sich nur in etwa zwischen den Veränderungen der Aktionspotentialdauer und Gipfelzeit. Die Lage des Kontraktionsgipfels im Hinblick auf das Ende des Aktionspotentials konnte in dem untersuchten Temperaturbereich durch Anwendung verschiedener Schlagfrequenzen nicht beeinflußt werden. Die Höhe der Aktionspotentiale blieb immer konstant.

Summary

The influence of the stroke-frequency on heart-strip preparations of frogs has been investigated in two test-series at different temperatures. The results obtained have been reported.

Résumé

Dans deux séries d'expériences on a étudié l'influence de la fréquence des battements sur des préparations de fibres de cœur de grenouille à des températures différentes. On expose les résultats.

Schrifttum

- 1 Dale, A. S., J. Physiol. **70** (1930): 455 — 2 ders., ebda., **75** (1932): 1 —
- 3 Damblé, K., Zschr. Biol. **92** (1932): 254 — 4 Fleckenstein, A., Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1955 — 5 Hajdu, S. u. A. Szent-Györgyi, Amer. J. Physiol. **168** (1952): 195 — 6 dies., ebda. **168** (1952): 171 — 7 Heintzen, P., H. G. Kraft u. O. Wiegmann, Zschr. Biol. **108** (1956): 26 — 8 Hodgkin, A. L., Biol. Rev. **26** (1951): 339 — 9 Hofmann, F. B., Zbl. exper. Med. **50** (1926): 130 — 10 Kraft, H. G. u. O. Wiegmann, Zschr. Biol. z. Zt. im Druck — 11 Moulin, M. u. W. Wilbrandt, Experientia **XI** (1955): 72 — 12 Niedergerke, R., J. Physiol. **128** (1955): 55 P — 13 ders., ebda. **134** (1956): 569 — 14 Ranney, R. E., J. Appl. Physiol. **6** (1954): 513 — 15 Schellong, F. u. E. Schütz, Zbl. exper. Med. **61** (1928): 285 — 16 Schütz, E., Erg. Physiol. **38** (1936): 493 — 17 Stämpfli, R., Arch. exper. Path. Pharm. **228** (1955): 30 — 18 Szent Györgyi, A., Chemical Physiology of Body and Heart Muscle, New York 1953 — 19 Talbot, S. A., J. L. Lilienthal, J. Beser and L. W. Reynolds, Rev. sc. Instruments **22** (1951): 233 — 20 Trautwein, W. u. J. Dudel, Pfügers Arch. **260** (1954): 24 — 21 dies., ebda. **260** (1954): 104 — 22 Weidmann, S., J. Physiol. **127** (1955): 213

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof: Dr. R. Wagner)*

Über den Frequenzgang der Pupillenreaktion auf Licht*)

Von A. Bleichert und R. Wagner

Mit 8 Abbildungen

Eingegangen am 1. April 1957

Wenn man die Iris als das Stellglied eines Regelapparates betrachtet, dem die Aufgabe eines Halte-Reglers für die retinale Beleuchtungsstärke zukommt, dann kommen für die Kennzeichnung der Eigenschaften dieses Regelkreises bekanntlich drei Möglichkeiten in Betracht. Die Beziehung zwischen der Ausgangsgröße φ_a und der Eingangsgröße φ_e kann erstens festgelegt sein durch eine Differentialgleichung wie die folgende:

$$fa(\varphi_a, \varphi'_a, \varphi''_a \dots) = fe(\varphi_e, \varphi'_e, \varphi''_e \dots)$$

Zweitens kann zur Charakterisierung der Eigenschaften des Systems der Eingang des Regelkreises durch eine harmonische Schwingung in Aktion versetzt und dann die Ausgangsgröße nach Amplitude und Phase gekennzeichnet werden. In diesem Fall ist:

$$\varphi_e = \varphi_{e0} e^{i\omega t}$$

Das Verhältnis der Ausgangs- zur Eingangsgröße als Funktion der aufgezungenen Frequenz ist der Frequenzgang des Reglers. Dieser ergibt sich in bekannter Weise:

$$F_{(i\omega)} = \frac{\varphi_a}{\varphi_e} = \frac{\varphi_{a0} \cdot e^{i(\omega t + \alpha)}}{\varphi_{e0} \cdot e^{i\omega t}} = \frac{1}{\varphi_{e0}} \cdot \varphi_{a0} \cdot e^{i\alpha}$$

Schließlich kann drittens die sogenannte Übergangsfunktion in Erfahrung gebracht werden um die Regeleigenschaften des Systems eindeutig zu beschreiben, d. h. die Eingangsgröße wird schnellstmöglichst um die Größe 1 verstellt und der zugehörige Verlauf der Ausgangsgröße bestimmt. Die Übergangsfunktion

$$\varphi_a(t)$$

* Diese Arbeit wurde ausgeführt mit Unterstützung durch die Friedrich Baurstiftung.

entspricht der Lösung der obigen Differentialgleichung für eine einmalige stoßartige Einwirkung. Die Methoden experimenteller Bestimmung dieser Funktion entsprechen weitgehend dem von *Ph. Broemser*, *O. Frank* und *I. Petter*³ seinerzeit eingeführten Verfahren zur Eigenfrequenzbestimmung gekoppelter — aber nicht wie hier — rückgekoppelter Systeme.

Diese drei verschiedenen Methoden zur Kennzeichnung der Regeleigenschaften sind untereinander logisch verbunden. Der Weg von der Differentialgleichung zur Frequenzganggleichung ist dadurch gegeben, daß man in die Differentialgleichung die Schwingungen der Eingangs- und Ausgangsgröße einsetzt. Die Beziehungen zwischen obiger Frequenzganggleichung und der Übergangsfunktion ergibt sich nach dem Satz von Fournier, wonach in bekannter Weise jede beliebige Funktion nach der Zeit, auch wenn sie nicht periodisch ist, durch sich überlagernde harmonische Schwingungen bestimmter Amplituden- und Phasen-Größen zur Darstellung gebracht werden kann. Auf weitere dieser bekannten Einzelheiten soll hier aber nicht eingegangen werden.

Der Hinweis auf diese drei Möglichkeiten zur Kennzeichnung der Eigenschaften von Regelkreisen und die Bemerkung über die Verknüpfung von Differentialgleichung, Frequenzganggleichung und Übergangsfunktion untereinander war nötig um den Zweck unserer folgenden Versuche aufzuzeigen. Schon in einer früheren Versuchsreihe (*A. Bleichert* und *R. Wagner*²) haben wir es unternommen, die Pupillomotorik als Regelvorgang zu untersuchen, wobei die Pupillenfläche als Funktion der Beleuchtung und der Adaptationsdauer zur Darstellung kam und versucht wurde, Übergangsfunktion und Regelfaktor in Erfahrung zu bringen.

Die Adaptation der Netzhaut wirkt bei diesem Regler im Sinne einer Führungsgröße, beziehungsweise einer Sollwertverstellung. Es ergab sich, daß im Sinne des Technikers die Iris als Beleuchtungsregler des Auges in Bezug auf Regelfaktor und Einstellzeit ziemlich mangelhaft funktioniert und erst durch Mitwirkung der Adaptation eine Konstanz der Sehdinge innerhalb eines weiten Bereiches der Lichtintensitäten erzielt werden kann. Die lange Einstellzeit des Pupillen-Beleuchtungs-Reglers scheint notwendig um den Übergang von einem Lichtintensitätsbereich in den anderen dem Bewußtsein zuzuführen. Ist solcher Übergang in das Bewußtsein eingetreten, dann kommt nachhinkend erst eine Annäherung der Netzhaut-Beleuchtung an jene Beleuchtungsstärke zustande, die vor dem Intensitätswechsel des Lichtes bestanden hat. Die Natur hat hier gleichsam einen Kompromiß geschlossen. Um Helligkeitsänderungen nach der Zeit im Gesichtsfeld gut unterscheiden zu können und diese nicht durch einen Beleuchtungsregler weitgehend herauszukompensieren, darf das Pupillenspiel nicht zu schnell erfolgen. Um aber nach einem durch Änderung der Beleuchtungsstärke erfolgten zentralnervösen Alarm, die Netzhaut vor einer länger dauernden größeren Lichtintensität zu schützen, muß das Spiel der Irisblende dennoch vorhanden sein.

Im Sinne der früher angedeuteten Verknüpfung von Übergangsfunktion und Frequenzganggleichung schien es zur Kennzeichnung der Regeleigenschaften des pupillomotorischen Apparates weiterhin wünschens-

wert, das dynamische Verhalten der Pupille bei fortlaufend rhythmisch wechselnder Beleuchtung des Auges zu prüfen. Wir haben zu diesem Zweck weißes Licht auf das Auge wirken lassen und dessen Intensität mit der Zeit sinusförmig geändert. Amplitude und Frequenz dieser sinusförmigen Helligkeitsschwankungen konnten unabhängig voneinander variiert werden. Die Variationsbreite wurde derart bemessen, als dies ausreichend war, um die Regelfunktion der Pupillomotorik zu kontrollieren. Die Intensitätsschwankungen des auf das Auge wirkenden, die Pupillomotorik aktivierenden weißen Lichtes wurden nach Amplitude und Frequenz auf einem Kinofilm verzeichnet. Gleichzeitig wurde auf demselben Kinofilm, der infrarot empfindlich war, das Pupillenspiel mitverzeichnet. Die Aufschrift des Pupillenspiels erfolgte durch fortlaufende photographische Aufnahme der Iris mit Infrarotlicht. So konnte erreicht werden, daß jenes zur Registrierung des Pupillenspiels nötige Licht ohne Einfluß auf das Pupillenspiel selbst blieb und nicht die Reizwirkung jenes sichtbaren weißen Lichtes störte, dessen Intensität sinusförmigen Schwankungen beherrschbarer Amplitude und Frequenz unterworfen war. Somit konnten Amplitude, Frequenz und Phase von Schwankungen der Pupillenweite im Infrarotlicht registriert und als Funktion jener Amplituden- und Frequenzschwankungen des sichtbaren Lichtes untersucht werden, das als Reizlicht das Pupillenspiel bewirkte. Der Registrier-Mechanismus mit Infrarotlicht störte den Reiz-Mechanismus mit sichtbarem Licht demnach in keiner Weise. Im Einzelnen war die Methode wie folgt:

Methodik

Die sinusförmigen Schwankungen der Beleuchtungsstärke des Auges wurden durch eine Einrichtung erzeugt, bei der eine von rückwärts über einen Kondensor (K) gleichmäßig beleuchtete Mattscheibe (M_1) auf einer zweiten Mattscheibe (M_2) abgebildet wurde. Das Bild auf dieser Mattscheibe konnte durch eine Schieberblende (Bl) in seiner Helligkeit verändert werden.

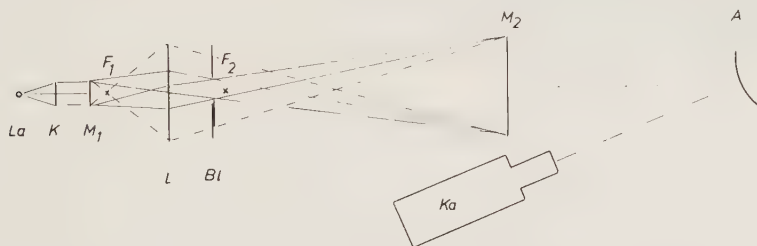


Abb. 1. Schema der Versuchsanordnung. La = Lampe (Mikroprojektionslampe); K = Kondensor ($f = 7,5$ cm); M_1 , M_2 = Mattscheiben; L = Abbildungslinse ($f = 12,5$ cm) mit den Brennpunkten F_1 und F_2 ; Bl = Schieberblende; A = Auge der Versuchsperson; Ka = Filmkamera.

Abb. 1 zeigt ein Schema der Anordnung. Der in einer Schwalbenschwanzführung laufende Schieber wurde über einen Excenterantrieb mit einer in den gewünschten Grenzen beherrschbaren Frequenz periodisch auf und ab bewegt und gab so eine mehr oder weniger große Fläche für den Lichtdurchtritt frei. Die Bewegung erfolgte über ein Untersetzungsgetriebe durch einen in seiner Drehzahl verstellbaren Elektromotor. Die Blende muß sich in dem Raum be-

finden, der durch die Schnittpunkte jener Strahlen begrenzt ist, die vom Gegenstands- bzw. Bildrand nach dem gegenüberliegenden Linsenrand (der zur Abbildung verwendeten Linse L) führen. Weiterhin müssen die freien Kanten der feststehenden Blendenöffnung (Maße 20×10 mm) und die des Schiebers abgeschliffen und geglättet sein und außerdem möglichst genau in derselben Ebene liegen. Die ganze Einrichtung war bis zur Mattscheibe M_2 in ein lichtdichtes Gehäuse eingeschlossen. Die Mattscheibe M_2 befand sich ungefähr 30 cm vor dem rechten Auge der Versuchsperson in einem Winkel von 30° temporal. Die Amplituden der so erzeugten sinusförmigen Helligkeitsschwankungen betrugen (gemessen am Ort des Auges) 9,5 lx (0,5–10 lx) bzw. 4,5 lx (0,5–5 lx). Der untersuchte Frequenzbereich erstreckte sich von 0,067 bis 3 Hz.



Die Pupillenweite beziehungsweise deren Änderungen wurden durch Infrarotkinematographie registriert. Die Aufnahmegegeschwindigkeit betrug 8–24 Bilder/sec. Die Kamera (Ka) war eine Askania-Z-Kamera für Normalfilm. Es wurde ein 35 mm breiter Infrarotfilm (Gevaert Scientia) benutzt. Die Optik war Zeiß-Tessar $f = 10,5$ cm mit Zwischenring. Der Aufnahmemaßstab betrug 1:1,5.

Abb. 2 zeigt das Stück eines so gewonnenen Filmstreifens. Der auf jedem Einzelbild links sichtbare Zeiger gibt durch seine Stellung die jeweils herrschende Intensität des Reizlichtes auf einer unter dem Zeiger befindlichen Skala an. Der Zeiger ist durch einen Stoßdraht mit der Schieberblende (Bl. in Abb. 1) starr verbunden und wird mit dieser gemeinsam vom Elektromotor auf

Abb. 2. Beispiel einer Aufnahme (Reizlichtfrequenz 0,067 Hz, Amplitude 9,5 lx).

und ab bewegt. Zur Infrarot-Aufnahmebeleuchtung dienten 4 lichtdicht eingebaute Stufenlinsenscheinwerfer von je 500 W, die mit Infrarotfiltern nach außen abgedeckt waren. (Filtertyp I R 203 der Physikalisch-Technischen Werkstätten Prof. Heimann, Wiesbaden.) Durch diesen Einschluß der 500 Wattlampen in lichtdichte Gehäuse und ihre vordere Abdeckung mit den Infrarotfilterplatten ist eine praktisch vollkommene Ausschaltung jedes sichtbaren Lichtes gewährleistet. Der Kopf der Versuchsperson wurde in einer Kinn-Stirnstütze gehalten und fixiert. Vor Beginn des Versuches wurden die Versuchspersonen 10 Minuten lang an völlige Dunkelheit adaptiert. Anschließend wurden Serien von Aufnahmen in der Reihenfolge steigender Frequenzen der Intensitätsschwankungen des Reizlichtes gemacht. Vor jeder Aufnahme wurde die Versuchsperson einigen Perioden jener Reizlichtfrequenz ausgesetzt, bei der nachher die Iris im Infrarot photographiert wurde. Zwischen den Aufnahmen mehrerer Filmstreifen bei verschiedener Reizlichtfrequenz verblieb die Versuchsperson ungefähr 3 Minuten im Dunkeln.

Abb. 3 gibt eine Übersicht über die gesamte Versuchsanordnung, wobei vor allem die Infrarotbeleuchtung durch die Stufenscheinwerfer (Sch), die Anord-

nung der Kinokamera (Ka), die Aufstellung der Reizlichtgebung (Rei), der Motor samt Getriebe (Mo) und besonders der Stoßdraht, der die Blendenverstellung neben dem Auge mitzuregistrieren erlaubt (Sto), zu sehen sind. Der Verlauf des Stoßdrahtes ist durch Retouche etwas hervorgehoben, da er sonst zu wenig deutlich auf dem Bild zu sehen ist.

Die Auswertung der Aufnahmen (wie in Abb. 2) erfolgte zum Teil mit dem Meßkineautographen von Rieck^{5*}. Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieses Verfahrens sind sehr kontrastreiche Aufnahmen, wie sie nicht in allen Fällen zu erhalten sind. Sämtliche 5200 Einzelaufnahmen wurden auch noch mit 8—45 facher Vergrößerung auf einem Projektionsschirm abgebildet und auf diesem ausgemessen. Die Meßgenauigkeit für die Messung des Durchmessers der Pupille betrug $\pm 0,05$ mm. Die gemessenen Werte sind wegen Vergrößerung durch die Hornhaut um den Faktor 1,14 zu groß und die Werte wurden dementsprechend korrigiert. Insgesamt wurden 42 Versuche an 3 männlichen Versuchspersonen (Lebensalter 18—24 Jahre) durchgeführt.

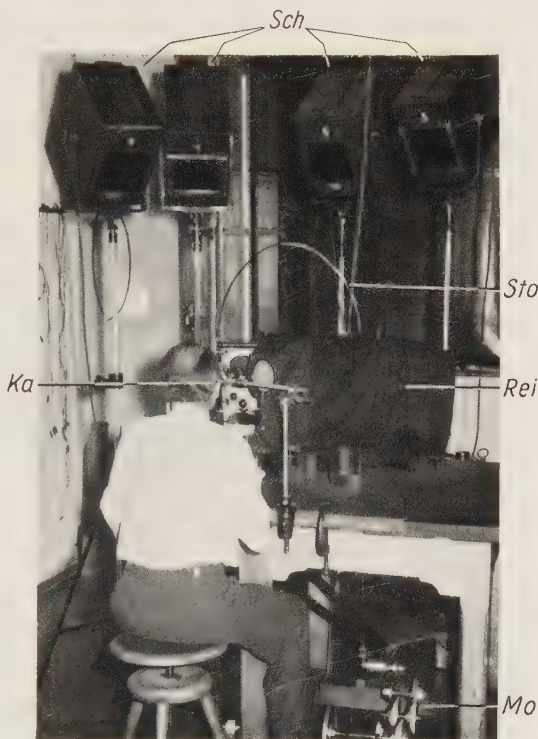


Abb. 3. Versuchsanordnung.
Sch = Infrarotscheinwerfer;
Rei = Einrichtung zur Erzeugung
des Reizlichtes;
Sto = Stoßdraht;
M = Motor mit Excenterantrieb;
Ka = Kamera.

Ergebnisse

Bei Auswertung mit dem Meßkineautographen ergaben sich Kurven, wie Abbildung 4 zeigt.

Abszisse des Kurvenbildes ist die Zeit in Sekunden. Die schwarzen, senkrechten Linien, deren jede einzelne in ihrer Länge das Meßergebnis für ein einzelnes Kinobild darstellt, begrenzen eine weiße Fläche. Die Ordinatenhöhe dieser weißen Fläche gibt den Pupillendurchmesser an. Die gemessenen Durchmesser wurden hierbei derart als Ordinaten aufgetragen, daß sie am unteren Rand der Fläche (innerhalb der Meßgenauigkeit) auf der gleichen Abszissenachse beginnen. Da die Zeit die Abszisse

* Die Filmaufnahmen und Meßkineautogramme wurden vom Institut für den wissenschaftlichen Film in Göttingen hergestellt, wofür hier nochmals gedankt sei. Besonderen Dank schulden wir Herrn Dr. J. Rieck und den Herren Philipp und Leuchter.

darstellt, gibt die obere Begrenzungslinie der weißen Fläche die Änderung des Pupillendurchmessers als Funktion der Zeit an. Die rhythmische sinusförmige Änderung der Intensität des zur Reizgebung benützten sichtbaren Lichtes stellt die obere Kurve dar. Da, wie Abb. 2 zeigt, die Blendenstellung durch den Stoßdraht auf einen Zeiger übertragen und dessen Stellung neben dem Auge kinematographisch mitphotographiert wurde, konnte die Reizlicht-Intensität für jedes Kinobild berechnet werden. Diese so gefundenen Werte sind in der oberen Kurve derart aufgetragen, daß für Punkte der oberen und unteren Kurve, die auf gleicher Ordinate liegen, zeitliche Koinzidenz herrscht. So ergibt sich aus solchem Bild die zeitliche Änderung des Pupillendurchmessers als Funktion der zeitlichen Änderung der Reizlicht-Intensität.

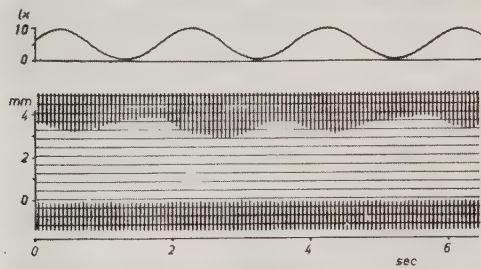


Abb. 4a. Beispiel eines Meßkineautogramms (Reizfrequenz 0,5 Hz, Amplitude 9,5 lx, 17 Bilder/sec).

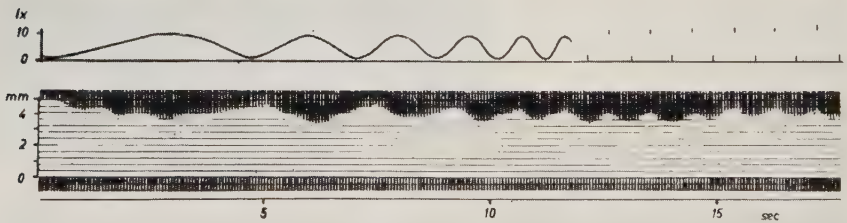


Abb. 4b. Verhalten der Pupillenweite bei ansteigender Reizlichtfrequenz (0,1—1,0 Hz), Aufnahme­frequenz 15 Bilder/sec (Meßkineautogramm). Am rechten Ende der Kurve wurden nur noch die Maxima des Reizlichtes eingetragen, weil wegen der Bewegungsunschärfe des Zeigers weitere Meßpunkte nicht zu gewinnen waren.

Derartige Kurven wie in Abb. 4 a wurden für alle Versuchspersonen im Frequenzbereich 0,067 bis 3 Hz und für 2 verschiedene Reizlichtamplituden (9,5 und 4,5 lx) aufgenommen. Weiterhin wurden auf gleiche Weise Kurven gewonnen, wie Abb. 4 b zeigt. Hier wurde innerhalb kurzer Zeit die Frequenz der Intensitätsschwankungen des Reizlichtes gesteigert, in Abb. 4 b z. B. von 0,1—1,0 Hz. Hierbei wurden 16 Kinobilder pro Sec. aufgenommen. Auf diese Weise bekam man in einer einzigen Aufnahme­serie eine Übersicht über den Frequenzgang der Pupille.

Bei Auswertung derartiger Kurven ergab sich für alle Versuchspersonen, daß der Phasenwinkel zwischen Intensitätsschwankung des Reizlichtes und Schwankung der Pupillenweite bei zunehmender Reizfrequenz angenähert linear ansteigt. Schon zwischen 1 und 2 Hz wird der Phasenwinkel π erreicht. Die zeitliche Phasenverschiebung (in Sekunden) zeigt nur einen geringen Anstieg. In folgender Abbildung 5 ist der Phasenwinkel als Funktion der Frequenz graphisch dargestellt für Intensitätsschwankungen zwischen 0,5—5,0 lx und zwischen 0,5—10,0 lx.

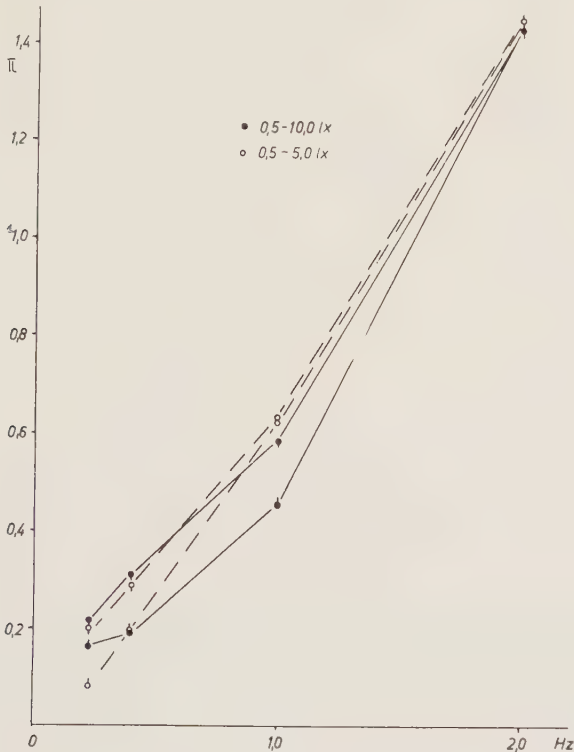


Abb. 5. Der Phasenwinkel (Ordinate) in Abhängigkeit von der Reizfrequenz (Abszisse). Strich nach oben auf den Meßpunkten = vom Lichtmaximum aus gemessen, Strich nach unten = vom Lichtminimum aus gemessen. Die Werte stammen von einer Versuchsperson. Die Werte der beiden anderen Versuchspersonen weichen nur unwesentlich von diesen ab.

Die Phasenverschiebung ist für die Lichtmaxima gemessen etwas kleiner (0,18—0,39 sec), gemessen für die Lichtminima etwas größer (0,29—0,38 sec), d. h. die Schwingungskurve der Pupille ist also keine reine Sinuskurve, worauf später noch zurückgekommen wird. Mit steigender Frequenz nimmt dieser Unterschied für Maxima und Minima aber ab. Die Amplitude der Flächenänderung der Pupille (in mm²) nimmt in dem von uns untersuchten Bereich annähernd linear mit dem Logarithmus der Frequenz ab. Extrapoliert man, dann schneiden sich die Kurven für alle Versuchspersonen in einem Punkt. Dieser Punkt entspricht annähernd

der Frequenz 5 Hz und die Flächenänderung der Pupille in diesem Punkt ist 0.

Die Amplitude der Flächenänderung der Pupille (angegeben in Prozent der mittleren Pupillenfläche, vergl. unten) ist bei der hier angewendeten größeren Reizlichtamplitude um bis zu 40 % größer als jene bei der oben angegebenen kleineren Reizlichtamplitude, sofern man gleiche Reizlichtfrequenz in Anwendung bringt.

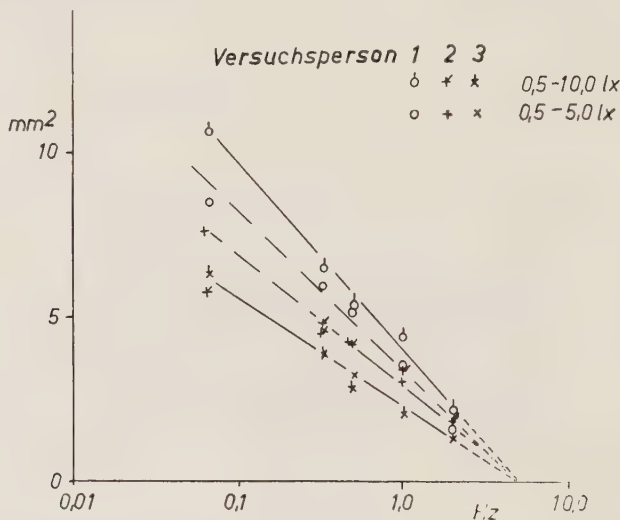


Abb. 6. Amplitude der Flächenänderung der Pupille (Ordinate) als Funktion der Reizlichtfrequenz (Abszisse, logarithmisch). Sämtliche Werte von 3 Versuchspersonen.

Die Größe der mittleren Pupillenfläche wurde für eine bestimmte Reizlichtfrequenz in der Weise bestimmt, daß für eine Anzahl (n) von Messungen die gefundenen Einzelwerte der Pupillenfläche (W_i) zur Berechnung benützt wurden. Die mittlere Pupillenfläche W_m ist danach:

$$W_m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i.$$

Es ergab sich, so wie Abbildung 7 zeigt, daß bei gleicher Reizlichtamplitude trotz des gleichen Integrals über die Zeit, also trotz Konstanz der auf das Auge treffenden Lichtmenge (Jt), sich die mittlere Pupillenweite ändert. Im Bereich niedriger Frequenzen (bis zu etwa 0,5 Hz) nimmt sie mit steigender Frequenz ab, bleibt dann aber weiter nach höheren Frequenzen hin relativ konstant. Zur Mittelwertberechnung, beziehungsweise zur Bestimmung der mittleren Pupillenfläche, wurden hierbei vom ersten bis zum letzten Reizlichtmaximum eines Filmstreifens die Einzelwerte (W_i) zur Berechnung herangezogen.

Für zwei Versuchspersonen, der in Abb. 7 wiedergegebenen Versuchsergebnisse (von drei untersuchten Personen) ist deutlich, daß der kleineren Reizlichtamplitude eine größere mittlere Pupillenweite, der größeren Reizlichtamplitude eine kleinere mittlere Pupillenweite entspricht. Die Unterschiede der Integrale über die Zeit, also die Größe der in das Auge gefallenen Lichtmenge lassen solche Differenz erwarten. Für eine

der 3 Versuchspersonen besteht allerdings kein deutlicher Unterschied der mittleren Pupillenweite für gleiche Frequenzen bei großen und kleinen Amplituden.

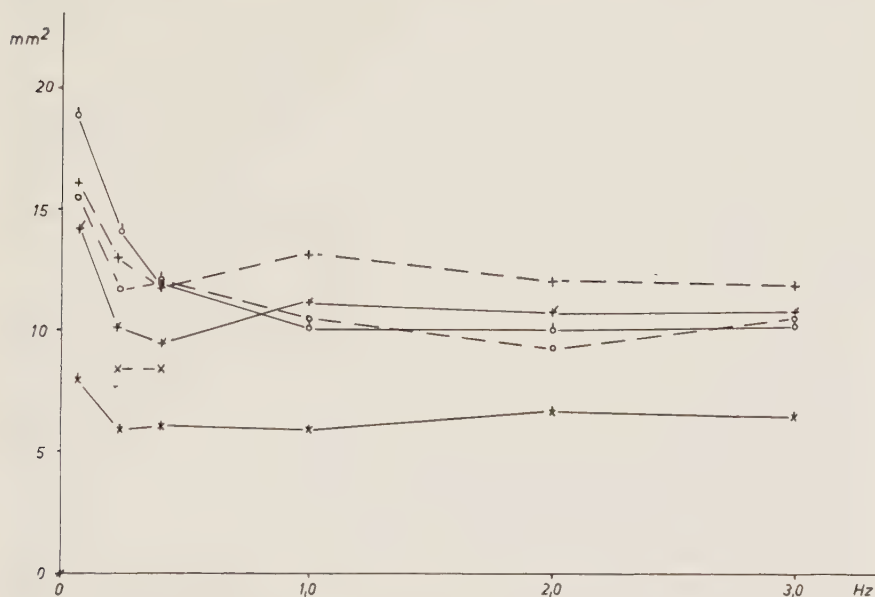


Abb. 7. Mittlere Pupillenfläche (Ordinate) in Abhängigkeit von der Reizfrequenz (Abszisse). Zeichen wie in Abb. 6.

Schließlich kann man bei allen Versuchspersonen mehr oder weniger deutlich beobachten, daß jenen durch Änderung der Reizlichtintensität entsprechenden Schwankungen der Pupillenweite noch periodische Änderungen der Pupillenweite überlagert sind. Dieser Rhythmus erfolgt mit einer Frequenz von ungefähr 1 Hz. Die Amplitude dieser Schwankungen macht 0,2—0,3 mm Änderung des Pupillendurchmessers und ungefähr 1—2 mm² Änderung der Pupillenfläche aus. Diese Wellen sind besonders deutlich in Versuchen mit 0,067 Hz und mit 3 Hz Reizlichtfrequenz, im Frequenzintervall 0,3—0,5 Hz sind sie nur andeutungsweise vorhanden, bei den anderen Frequenzen sind sie kaum nachweisbar. In Abbildung 4 a ist für die niederste aufgezwungene Frequenz das Durchbrechen dieser höheren Pupillenfrequenz deutlich zu sehen.

Besprechung der Ergebnisse

Die Versuche geben einen Einblick in die funktionelle Abhängigkeit zwischen Amplituden- und Frequenzschwankung der Intensität des Reizlichtes und der hierdurch erzwungenen Amplituden- und Frequenzschwankung der Pupillenweite. Vor allem ist zu bemerken, daß im Gegensatz zu den Intensitätsschwankungen des Reizlichtes, die rhythmischen Flächenänderungen der Pupille nicht genau sinusförmig erfolgen. Nach

Erreichen des Reizlichtmaximums werden die Minima der Pupillenweite in kürzerer Zeit erreicht, als nach Erreichen des Reizlichtminimums die Maxima der Pupillenweite. Die Beobachtung ist nur eine Bestätigung der altbekannten Tatsache, daß die Geschwindigkeit des Pupillenspiels verschieden ist, je nach dem ob es sich um Verengung oder Erweiterung der Pupille handelt. Man kann daraus schließen, daß zwei antagonistische Systeme mit einer wahrscheinlich verschiedenen Laufzeit vorhanden sind, wobei der Unterschied in den Laufzeiten teilweise auf die Anzahl der Synapsen zurückzuführen ist, teilweise aber auch noch andere Ursachen haben dürfte. Regeltechnisch betrachtet handelt es sich hier um eine Mehrfachregelung. Von vornherein möchte man glauben, daß der langsamste Teil derart in sich geschlossener, rückgekoppelter Systeme die Höchsthäufigkeit bestimmt, die im Gesamtsystem auftreten kann, wenn es nach einer Störung aus der Gleichgewichtslage gebracht und dann sich selbst überlassen wieder in diese Gleichgewichtslage zurückschwingt. Der langsamste Teil in diesem Regelkreis wäre hier das Stellglied, nämlich die glatte Muskulatur der Iris. Wenn man nicht annehmen will, daß für den Sphinkter- und Dilatatormuskel Unterschiede in der Kontraktionsgeschwindigkeit beziehungsweise in der Gipfelzeit bestehen, eine Annahme, die weder theoretisch noch experimentell bisher gestützt ist, so kommt man zur Auffassung, daß vielleicht die Innervierungsfrequenz für beide antagonistischen Muskeln eine verschiedene ist. Diese könnte (neben der größeren Anzahl der Synapsen) im efferenten Teil des Dilatatorkreises für eine langsamere Reaktion des Dilatators verantwortlich gemacht werden. Wo die ganze zentralnervöse Signalgebung als das Ergebnis einer Frequenzmodulation zu verstehen ist, muß man erwarten, daß mit zunehmender Intensität des Reizlichtes die zentralwärts geschickten afferenten Impulse in ihrer Frequenz zunehmen, so wie dies von zahlreichen Autoren, zuerst von *Adrian* und *Matthews*¹ am Aalauge und in jüngster Zeit von *Granit*⁴ durch direkte Ableitung der Aktionsströme aus Optikusfasern gezeigt wurde. Eine mit steigender Lichtintensität zunehmende afferente Impulsfrequenz bedeutet aber eine rascher folgende Aufladung jener Zentren, deren Entladung efferente Impulse zur Irismuskulatur schickt. Die Entladungsfrequenz dieser Zentren und damit die Frequenz jener efferenten Impulse, welche die Irismuskulatur treffen, müßte so bei steigender Lichtintensität größer, bei sinkender Lichtintensität kleiner werden. Nun ist aber (selbst bei gleicher Gipfelzeit der Sphinkter- und Dilatator-Muskelfasern für die Einzelzuckung) zu erwarten, daß die Geschwindigkeit mit der die Verkürzung vor sich geht, ebenso wie das Maximum, das bei der Verkürzung erreicht wird, das Ergebnis einer tetanischen Innervierungsfrequenz dieser Muskelfasern ist. Eine höhere Impulsfrequenz läßt das Maximum der tetanischen Verkürzung aber früher erreichen, als eine geringere Impulsfrequenz. Man könnte sich derart den Unterschied im zeitlichen Ablauf bei Pupillenverengung und Pupillenerweiterung aus der in den Muskeln eintreffenden efferenten Impulsfrequenz erklären. Eine Entscheidung für oder gegen diese Auffassung ließe sich aber nur durch getrennte Ableitung beider Muskeln und

Aufschrift ihrer Aktionsströme gewinnen. Daß im Interesse einer Schutzfunktion für die Netzhaut gegen Überbelichtung die Verengung der Pupille schneller vor sich geht als die Erweiterung infolge Verdunkelung des Gesichtsfeldes ist ein teleologischer Gesichtspunkt, der aber nicht unerwähnt bleiben soll. Sehr bemerkenswert ist die Tatsache, daß die zeitlichen Unterschiede zwischen Verengung und Erweiterung umso geringer werden, je höher die Reizlichtfrequenz ist. Genauere quantitative Angaben in dieser Hinsicht erlauben unsere Versuche aber nicht. Man kann jedoch aussagen, daß mit zunehmender Reizlichtfrequenz die zeitlichen Schwankungen der Pupillenweite einer Sinuskurve fortschreitend ähnlicher werden. Eine Deutung dieser Erscheinung ergibt sich, wenn man annimmt, daß für die Einregelung der Pupillenweite nicht nur die absolute Intensität jenes Lichtes maßgeblich ist, das auf die Netzhaut fällt, sondern daß darüber hinaus auch noch die zeitliche Änderung der Lichtintensität in der Netzhaut als dem Fühler dieses Regelkreises eine Rolle spielt. Viele Receptorfelder im Organismus sprechen nicht nur auf den absoluten Wert des Reizes, sondern auch noch auf die zeitliche Änderung des Reizes mit Änderung der Impulsfrequenz an. Hier müßte im Sinne der oben gebrachten Vorstellungen es sich vor allem darum handeln, daß die Impulsfrequenz für den Dilator zunimmt, wenn die Verdunkelung rascher abläuft, sodaß dessen Muskelfasern schneller das Maximum ihrer tetanischen Verkürzung erreichen. Wie immer der Mechanismus auch im einzelnen sein mag, regeltechnisch betrachtet handelt es sich wahrscheinlich um einen sogenannten P.D.-Regler im Sinne des Technikers, bei dem nicht nur der absolute Wert der Störgröße, sondern auch die zeitliche Änderung dieser Störgröße zur Einregelung mitbenutzt wird. In manchen Fällen erreichen solche P.D.-Regler eine höhere dynamische Stabilität als solche, in denen der Differentialquotient zur Regelung nicht mitbenutzt wird. Vor allem aber sind solche P.D.-Regler befähigt sich dem Beginn einer Störung besonders zu widersetzen.

Das Pupillenspiel hinkt hinter der Intensitätsschwankung des Reizlichtes nach und zwar um so mehr, je höher die Reizlichtfrequenz ist. Aus den früher besprochenen Unterschieden für das zeitliche Auftreten der Minima und Maxima der Pupillenweite erklären sich die Differenzen im Kurvenverlauf der Phasenverschiebung, wie sie Abbildung 5 als Funktion der Reizlichtfrequenz zeigt. Die mit \bullet bezeichneten Beobachtungspunkte sind Werte der Phasenverschiebung für die Lichtmaxima, die mit \circ bezeichneten Beobachtungspunkte sind Werte der Phasenverschiebung für die Lichtminima. Schon bei ungefähr 2 Hz Reizlichtfrequenz fallen diese Punkte zusammen in einen einzigen Punkt, was der früher besprochenen Erscheinung entspricht, daß die Bewegungskurve der Iris mit zunehmender Frequenz sich immer mehr dem Ablauf einer Sinuskurve nähert. Bei geringen Reizlichtfrequenzen ist für Minima und Maxima die Phasenverschiebung deutlich kleiner als für Reizlichtfrequenzen über 1 Hz. Die Iris als Beleuchtungsregler wird also mit zunehmender Frequenz der Beleuchtungsschwankung immer unfähiger ihre Aufgabe zu erfüllen. Bei einer Reizlichtfrequenz von annähernd 1,5 Hz

macht die Pupille das Gegenteil von dem, was man als Beleuchtungsregler von ihr erwartet. Bei hoher Lichtintensität ist sie weit und bei geringer Lichtintensität ist sie eng. Die Phasenverschiebung beträgt also π , wie Abbildung 5 zeigt. Für alle untersuchten Personen ergab sich dieser Effekt in gleicher Weise. Aus diesem paradoxen Phänomen könnte man vielleicht schließen, die Pupillenmotorik sei zur Beleuchtungsregelung der Netzhaut ungeeignet. Dieser Schluß wäre aber falsch. Für langsame Intensitätsschwankungen ist sie sehr wohl als Beleuchtungsregler geeignet, etwa für solche die sich im Laufe einiger Sekunden abspielen. Für schnellere Intensitätsschwankungen ist sie aber mit zunehmender Geschwindigkeit der Intensitätsänderung des Lichtes in steigendem Maße ungeeignet. Schon aus früheren Versuchen (A. Bleichert und R. Wagner²) hat sich im Zusammenhang mit der Übergangsfunktion dieses biologischen Reglers ergeben, daß vom Standpunkt technischer Regelkreise aus betrachtet, die Iris, was den Regelfaktor und die Einstellzeit betrifft, ziemlich unzulänglich arbeitet. Ohne gleichzeitige Mitwirkung der Adaptation könnte eine Konstanz der Sehdinge innerhalb weiter Grenzen der Lichtintensität nicht erreicht werden. Die Adaptation scheint hierbei die Rolle einer Führungsgröße bei diesem pupillomotorischen Beleuchtungsregler zu spielen und jenen Sollwert einzustellen, um den herum die Regelschwankungen ablaufen. Solche Sollwertverstellung scheint hierbei in sehr ähnlicher Weise bewerkstelligt zu werden, wie bei manchen Halte-Reglern des Technikers, bei denen zu solchem Zwecke die Fühlerempfindlichkeit verändert, beziehungsweise in einen anderen Bereich verlagert wird, ein Vorgang, dem hier die Empfindlichkeitsänderung der Netzhaut durch die Adaptation entspricht.

Um einen Anhalt über die Einstellgenauigkeit des Regelapparates der Iris unter unseren Versuchsbedingungen zu gewinnen, haben wir für sämtliche Versuche die jeweilige retinale Beleuchtungsstärke (Pupillenfläche in mm² multipliziert mit der augenblicklichen Beleuchtungsstärke des Auges) berechnet. Die Amplituden der Schwankungen der retinalen Beleuchtungsstärke in Prozent der mittleren retinalen Beleuchtungsstärke bei der jeweiligen Frequenz (= Summe der Einzelwerte der retinalen Beleuchtungsstärke dividiert durch die Anzahl der Einzelwerte) sind in Abb. 8 dargestellt. Bei starrer Pupille würden die Amplituden 200 % betragen. Die Kurven haben, bis auf eine Ausnahme, ein Maximum der relativen Amplitude bei 1 Hz. Die Tatsache ist wegen der Phasenumkehr in diesem Frequenzbereich ohne weiteres verständlich. Außerdem liegen die Werte für die größere Reizlicht-Amplitude stets über denen der kleineren, denn bei der großen Reizlicht-Amplitude wird der Regelbereich der Pupille wahrscheinlich wesentlich überschritten. Nimmt man als Sollwert der retinalen Beleuchtungsstärke — willkürlich — den Mittelwert bei der jeweiligen Frequenz, so ergibt sich aus unseren Versuchen ein Regelfaktor (= Istwertabweichung mit Regler dividiert durch Istwertabweichung ohne Regler) von bestenfalls etwa 0,7 (bei technischen Reglern liegt diese Größe im allgemeinen zwischen 0,1—0,01) d. h. die Iris ist

nicht in der Lage die Störung wesentlich zu beeinflussen. Die eigentliche Regelaufgabe der Iris scheint also, abgesehen von der quantitativ unzulänglichen Verminderung schneller Änderungen der retinalen Beleuchtung — im wesentlichen in einer Erweiterung des Adaptationsbereiches um eine reichliche Zehnerpotenz zu liegen (vgl. Schirmer⁶).

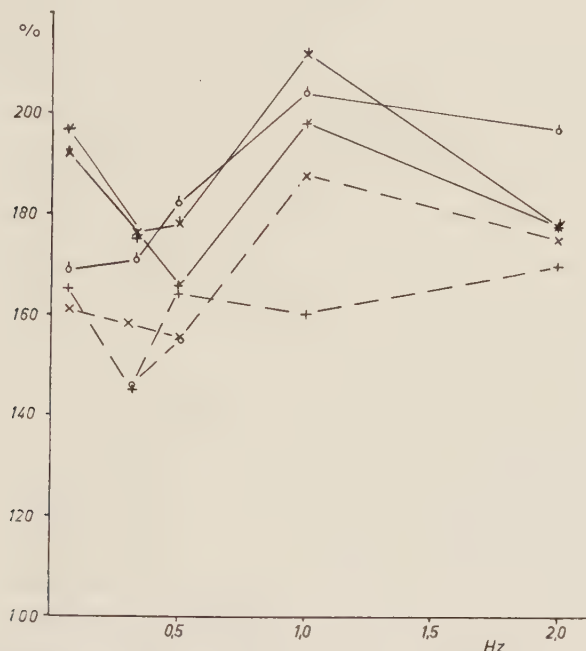


Abb. 8. Amplitude der Änderungen der retinalen Beleuchtungsstärke in Prozent der mittleren retinalen Beleuchtungsstärke (Ordinate) als Funktion der Reizlichtfrequenz (Abszisse). Zeichen wie in Abb. 6.

Daß die Iris nur relativ langsame Intensitätsänderungen des Lichtes herauskompensiert und rasch verlaufende nicht abgefangen werden, scheint von wichtiger Bedeutung um den Einfluß einer raschen Intensitätsänderung auf das Bewußtsein nicht auszulöschen. Erst später, nachdem die Intensitätsänderung in das Bewußtsein eingetreten ist, werden jene Mechanismen des Pupillenspiels und der Adaptation stärker wirksam, welche der Tendenz dienen, im Opticus die Impulszahl wieder an eine mittlere Größe anzunähern. Durch solche Rückführung der Erregungsgröße in Richtung auf einen Mittelwert, wird gleichsam der Arbeitspunkt jener für eine Frequenzmodulation nach höheren und niederen Frequenzen maßgeblichen Charakteristik eingestellt. Erst die Einstellung auf solchen Mittelwert gewährleistet ein Maximum des Spielraumes der Modulation nach oben und unten und sichert die Bereitschaft Störungen mit entgegengesetztem Vorzeichen in gleichem Maße begegnen zu können. Nur diese Einstellung auf einen Mittelwert sichert auch den Organismus vor Überraschungen aus der Umwelt, die ebenso in einer Intensitätszunahme als auch in einer Intensitätsabnahme des Reizes bestehen und in

beiden Fällen Gegenmaßnahmen erfordern können. Die relativ lange Einstellzeit auf den Mittelwert scheint somit also nötig um vorher den Lichtreiz zentral voll wirksam werden zu lassen. Sobald dies geschehen ist, greifen die Regelmechanismen wirksam ein und kompensieren dann erst eine länger dauernde Störwirkung wieder heraus. Daß die Natur den Reiz zuerst voll wirksam werden läßt, ehe er später in seiner Wirkung teilweise wieder herauskompensiert wird, spricht sehr dafür, daß selbst die höchsten Zentren wiederum nach Art von P.D.-Reglern arbeiten, daß ihre Differentialquotientenempfindlichkeit für Zustandsänderungen nach der Zeit im zentralnervösen Geschehen eine maßgebliche Rolle spielt und daß besondere Einrichtungen getroffen sind, um dem Einschleichen von Reizen und den Folgen die sich hieraus für den Organismus ergeben können, vorzubeugen.

Die Amplitude der Flächenänderung der Pupille als Funktion der Reizlichtfrequenz (wie sie in Abbildung 6 dargestellt ist) nimmt in dem untersuchten Bereich mit dem Logarithmus der Frequenz linear ab. Extrapoliert man für alle Versuchspersonen die so gewonnenen Kurven in Richtung höherer Frequenzen, dann treffen sich alle Kurven in einem Punkt der Abszisse, der nahe bei der Frequenz 5 Hz liegt. Hier ist die Flächenänderung der Pupille 0 und jene Höchstfrequenz erreicht bei der jedes Pupillenspiel durch Licht erloschen ist. Mögen in individueller Schwankung die einzelnen Kurven auch mit verschiedener Steilheit in Richtung zur Abszissenachse verlaufen, die Frequenz, für welche der pupillomotorische Apparat völlig versagt, scheint für alle Versuchspersonen dieselbe zu sein. Es ist die Frage, welcher Teil im Funktionskreis mit zunehmender Frequenz der Reizlichtschwankung in steigendem Maße schwächer in Mittätigkeit versetzt wird. Daß die Muskulatur der Iris nicht mehr mitkommt ist ohne weiteres einzusehen. Wenn es aber die Unfähigkeit der Muskeln sein sollte den schnellen Frequenzen zu folgen, dann ist nur schwer ersichtlich, warum die Amplitudenabnahme der Irisregelung angenähert mit dem Logarithmus der Reizfrequenz erfolgt. Es ist uns wahrscheinlicher, daß in dieser Abhängigkeit ein besonderes Verhalten der pupillomotorischen Nervenzentren seinen Ausdruck findet und daß Aufladung durch afferente Impulse in derart gesetzmäßiger Weise abnimmt, wenn die Frequenz der afferenten Impulssalven größer wird. Eine Behandlung dieser Frage im Einzelnen würde hier aber zu weit führen.

Die bisher besprochenen Beziehungen zwischen Frequenz und Amplitude des Pupillenspiels als Funktion der Frequenz und Amplitude des Reizlichtes, betreffen die raschen Erregbarkeitsschwankungen im Funktionskreis der Pupillomotorik. Darüber hinaus hat sich aber weiter ergeben, daß als Funktion der Reizlichtfrequenz auch noch dauernde Veränderungen der Erregungslage resultieren, so wie dies Abbildung 7 zeigt. Obwohl bei gleicher Reizlichtamplitude, die während einer längeren Zeitspanne dem Auge dargebotene Lichtmenge sich als Funktion der Reizlichtfrequenz nicht ändern kann, ändert sich die mittlere Pupillenweite dennoch. Das heißt also, daß — (ganz im Gegensatz zur

Wirkung des Lichtes etwa auf photographische Platten usw.) hier nicht nur die Lichtmenge $I \cdot t$ sondern auch $\frac{dJ}{dt}$ für die Dauerwirkung des Lichtes von Bedeutung ist. Im Bereich von 0,067 Hz bis 0,5 Hz ist dieser Einfluß bedeutend und die mittlere Pupillenfläche nimmt in diesem Bereich im Mittel aus allen Versuchen um 29 % als Funktion der Reizlichtfrequenz ab. Bemerkenswerterweise ist diese Abhängigkeit aber nur in jenem Anfangsbereich niedriger Frequenzen vorhanden, in dem die Pupille tatsächlich als Stellglied eines Beleuchtungsreglers gebraucht wird und auch als solches funktioniert. Nach höheren Frequenzen von 0,5—3,0 Hz ist keine Frequenzabhängigkeit der mittleren Pupillenfläche mehr vorhanden, die sich in ihrem Ausmaß mit jener für niedere Frequenzen vergleichen ließe. Abgesehen von individuellen Unterschieden, ist sogar eher die Tendenz einer weiterhin geringgradigen Zunahme der Pupillenfläche bemerkbar, was vielleicht mit Vorgängen der Adaptation, die zeitlich hinter dem Pupillenspiel nachhinken, im Zusammenhang stehen könnte. Wenn bei niedrigen Frequenzen eine Differentialquotientenempfindlichkeit für Intensitätsänderungen des Reizlichtes nach der Zeit die Erregungsgröße in den Zentren der Pupillomotorik maßgeblich mitbeherrscht, ist bei höheren Frequenzen eine integrierende Funktion dieser Zentren Voraussetzung für die Einstellung der mittleren Pupillenweite. Der absolute Wert der Lichtmenge, der frequenzunabhängig ist, scheint hier das Pupillenspiel zu beherrschen.

Eigentümlich ist weiterhin bei unseren Versuchen die immer wieder beobachtete Erscheinung, daß die Pupille die Neigung zeigt, außer der aufgezwungenen Frequenz noch in einen Eigenrhythmus zu verfallen. Jedenfalls kommt es häufig vor, daß noch periodische Schwankungen mit den aufgezwungenen interferieren. In Abbildung 4 a sieht man eine solche zusätzliche Welle angedeutet ehe das letzte Maximum der Pupillenweite am rechtsseitigen Ende der Abbildung erreicht wird. In Abb. 4 b, wo ein ganzes Frequenzband zur Darstellung gebracht ist, bricht der Eigenrhythmus am auffälligsten bei der langsamsten Frequenz während der Zeit der Pupillenverengerung durch. Bei dieser 1 Hz-Frequenz scheint es sich um eine von dem Pupillenspiel bevorzugte Frequenz zu handeln. Trotzdem zeigt die Amplitude der Weitenänderung der Pupille kein Maximum (Resonanzstelle) bei 1 Hz — offenbar ist die Verkürzungsgeschwindigkeit der glatten Muskulatur der Iris zu gering, um bei dieser Frequenz größere Amplituden zu ermöglichen.

Auf weitere regeltechnische Betrachtungen soll erst zurückgekommen werden, wenn noch weitere experimentelle Ergebnisse gesammelt sind.

Nachtrag

Nach Drucklegung dieser Arbeit erschien in Pflüg. Arch. Bd. 264, S. 113 (1957) eine Arbeit von J. Stegemann, die sich mit derselben hier behandelten Problematik befaßt und mit anderer Methode dem gleichen Ziele zustrebt. Hier kann auf die Einzelheiten dieser Arbeit nicht mehr eingegangen werden und wir müssen uns vorbehalten, bei späterer Gelegenheit auf die Untersuchungen von J. Stegemann zurückzukommen.

Zusammenfassung

Es wurde die Pupillenreaktion bei sinusförmig schwankender Reizlichtstärke verschiedener Frequenz (0,067—3,0 Hz) mit Hilfe der Infrarotkinematographie untersucht. Dabei ergab sich:

1. Der Phasenwinkel zwischen den Änderungen der Reizlichtstärke und den zugehörigen Änderungen der Pupillenweite nimmt mit zunehmender Frequenz fast linear zu und erreicht zwischen 1 und 2 Hz den Wert π . Der Phasenwinkel ist für die Lichtmaxima etwas kleiner als für die Lichtminima.
2. Die Amplitude der Weitenänderung der Pupille nimmt im untersuchten Bereich fast linear mit dem Logarithmus der Frequenz ab und erreicht bei etwa 5 Hz den Wert 0.
3. Die mittlere Pupillenweite nimmt bei gleicher Reizlichtamplitude mit zunehmender Frequenz bis zu etwa 0,5 Hz deutlich ab.
4. Bei niederen Reizlichtfrequenzen wird ein Eigenrhythmus der Pupille von etwa 1 Hz deutlich.

Summary

The reaction of pupils on sinus-like changes of light-intensity has been investigated by means of the infra-red cinematography. The phaseangle between the changes of stimulating light and the diameter of the pupil, the amplitude of the change of the diameter of the pupil, the mean diameter of the pupil and the change of the retinal illumination have been measured and are represented as a function of the amplitude and the frequency of the stimulating light.

Résumé

On étudie la réaction de la pupille aux modifications sinusoides de l'intensité de l'éclairage de l'œil par le procédé cinématographique infra-rouge. On mesure l'angle de phase entre lumière excitatrice et largeur de la pupille, l'amplitude de modification de largeur de la pupille, la largeur moyenne de la pupille et les modifications de l'éclairage de la rétine et on les représente en fonction de l'amplitude et de la fréquence de la lumière excitatrice.

Schrifttum

- 1 Adrian, E. D. u. B. H. C. Matthews, J. *Physiol.* **63** (1927): 378; ebda. **64** (1927): 279; ebda. **65** (1928): 273 — 2 Bleichert, A. u. R. Wagner, *Zschr. Biol.* **109** (1956): 70 — 3 Broemser, Ph., O. Frank u. I. Petter, *Zschr. Biol.* **59** (1912): 232 — 4 Granit, R., *Erg. Physiol.* **46** (1950): 31 — 5 Rieck, J., *Forsch.film* **2** (1955): 24 — 6 Schirmer, O., *Graefes Arch. Augenhk.* **40/V** (1894): 8

Zoologisches Institut der Universität Würzburg
 (Direktor: Prof. Dr. H. Autrum)

Die Übertragereigenschaften elektrophysiologischer Versuchsanordnungen

Von Dietrich Burkhardt

Mit 10 Abbildungen

Eingegangen am 4. April 1957

I. Einleitung

Ein wesentlicher Teil vieler physiologischer Vorgänge in der Zelle ist der Transport elektrischer Ladungen. Diese Vorgänge lassen sich also beobachten, indem man die durch die Ladungsverschiebungen erzeugten Spannungsveränderungen registriert. Spannungsänderungen an einer Zelle („Aktionspotentiale“) können außerordentlich rasch verlaufen; so bricht das Ruhepotential einer Nervenfasern bei Erregung innerhalb von Bruchteilen einer Millisekunde zusammen und kann fast ebenso schnell wieder aufgebaut werden. Als Registrierinstrumente werden deshalb heute vorwiegend Kathodenstrahloszillographen verwendet, denn sie arbeiten fast trägheitslos und gestatten fortlaufende Messungen. Da der Kathodenstrahloszillograph wie alle Instrumente mit kurzer Einstellzeit relativ unempfindlich ist, muß ihm die Meßspannung über einen elektronischen Verstärker zugeführt werden. Vielfach gelingt es nicht, die Elektroden, mit denen die Spannungen vom Gewebe abgegriffen werden, unmittelbar an die tätige Zelle heranzubringen; da sich die Spannungsänderungen aber im umliegenden Gewebe ausbreiten, lassen sie sich auch noch in einiger Entfernung von der tätigen Zelle erfassen. Somit liegen normalerweise zwischen der Zelle und dem Registrierinstrument drei spannungsübertragende Systeme: Das Gewebe des Präparats, die Elektroden und der Verstärker (Abb. 1).

Die Übertrager einer Meßanordnung sollen an ihrem Ausgang die Eingangsgröße exakt wiedergeben. Läßt sich dies nicht verwirklichen, so müssen die Eigenschaften der Übertrager mindestens soweit bekannt sein, daß ihr Einfluß auf das Versuchsergebnis berücksichtigt werden kann. Diese trivial klingende Forderung läßt sich für elektrophysiologische Anordnungen leider nur schwer erfüllen: Schon das einfachste Gewebe ist so komplex aufgebaut, daß sich seine Übertragereigenschaften in kei-

nem Fall exakt voraussagen lassen, meist können sie auch experimentell nicht ermittelt werden.

Im folgenden soll versucht werden, den heutigen Stand unserer Kenntnisse von den Übertragereigenschaften electrophysiologischer Meßanordnungen zu umreißen.

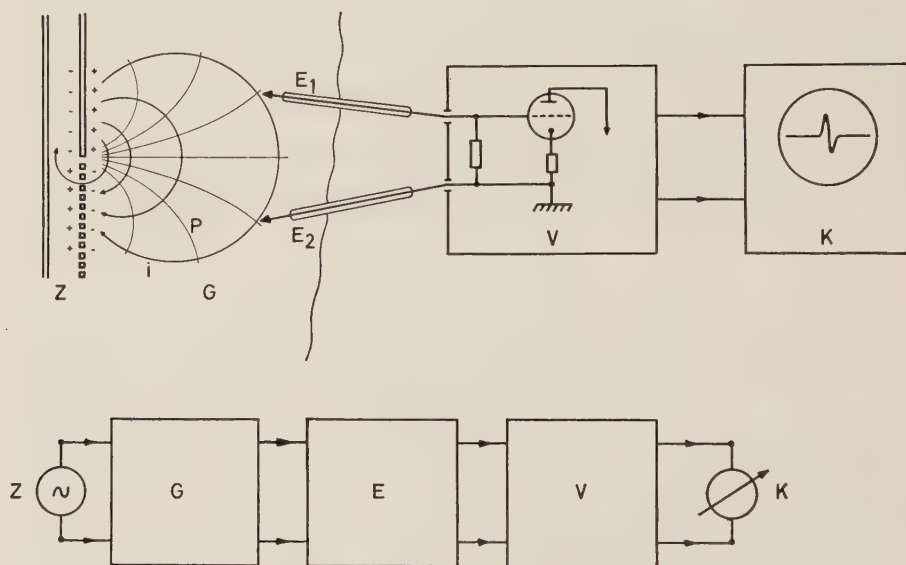


Abb. 1. Die Überträgerkette in elektrophysiologischen Versuchsanordnungen. Oben: Halbschematischer Überblick; Z: erregte Zelle, G: Gewebe, i: Stromschleifen im Gewebe, P: senkrecht zu den Stromschleifen die Flächen gleichen Potentials, E₁ und E₂: Elektroden, V: Verstärker, K: Kathodenstrahloszillograph. Unten: Schaltschema der Überträger.

II. Übertrager

A. Definition des Übertragers

Als Übertrager bezeichnet man jede Anordnung, bei der eine Ausgangsgröße U_a eindeutig von einer Eingangsgröße U_e abhängt (wobei Eingangs- und Ausgangsgröße nicht notwendigerweise dieselben physikalischen Dimensionen haben müssen). Der Zusammenhang zwischen Eingangs- und Ausgangsgröße kann untersucht und beschrieben werden, ohne daß die Arbeitsweise des Übertragers im einzelnen bekannt ist. Natürlich kann man die Eigenschaften des Übertragers auch berechnen, wenn man seinen Aufbau und das Zusammenwirken der Bauteile kennt.

Im hier betrachteten Falle ist die Eingangs- und die Ausgangsgröße eine elektrische Spannung; es wird gefordert, daß die Ausgangsspannung möglichst „unverzerrt“ die Eingangsspannung widerspiegelt, d. h., daß sie jederzeit einander proportional sind:

$$U_a(t) = k \cdot U_e(t).$$

$U_a(t)$: zeitabhängige Ausgangsspannung, $U_e(t)$: zeitabhängige Eingangsspannung, k : Konstante, der Verstärkungsgrad.

Diese Gleichung wird von keinem praktischen Übertrager unbegrenzt erfüllt. Entsprechend den möglichen Fehlern kann man drei Teilbedingungen herausstellen:

1. **Störspannungsfreiheit oder Nullpunktkonstanz:** Der Übertrager soll keine Störspannungen erzeugen, die sich der Ausgangsspannung überlagern können; eine Ausgangsspannung soll also nur als Folge einer Eingangsspannung auftreten.

2. **Linearität der statischen Kennlinie:** Läßt man zeitliche Veränderungen außer acht, so lautet die obige Gleichung: $U_a = k \cdot U_e$, die Ausgangsspannung soll der konstanten Eingangsspannung proportional sein.

3. **Geeignetes dynamisches Verhalten:** Bei beliebigen zeitlichen Veränderungen der Eingangsspannung muß ihr die Ausgangsspannung proportional bleiben. Zwei Abweichungen von dieser Forderung sind typisch und treten häufig auf:

a) Die Ausgangsspannung ist nicht der Eingangsspannung $U_e(t)$ proportional, sondern deren zeitlicher Veränderung $dU_e(t)/dt$, der Übertrager differenziert.

b) Die Ausgangsspannung ist proportional der Zeitsumme der Eingangsspannung $\int U_e(t) \cdot dt$, der Übertrager integriert, er hat eine zu große Trägheit.

Viele Übertrager erfüllen die Forderung, daß zeitabhängige Eingangs- und Ausgangsspannung einander proportional sind, nur in bestimmten Grenzen. Ändert sich die Eingangsspannung zu rasch, so macht sich eine Trägheit des Übertragers bemerkbar, er integriert; ändert sich die Eingangsspannung sehr langsam, so spricht der Übertrager nur auf die zeitliche Veränderung der Eingangsspannung an, er differenziert. Ob und in welchem Maße solche Fehler auftreten, kann aus dem Frequenzgang oder aus der Übergangsfunktion des Übertragers bestimmt werden.

B. Bestimmung von Frequenzgang und Übergangsfunktion

Frequenzgang: Zur Bestimmung des Frequenzgangs werden sinusförmige Wechselfspannungen verschiedener Frequenz, aber stets gleicher Amplitude an den Eingang des Übertragers gelegt. Trägt man die Amplitude der Ausgangsspannung und die Phasenverschiebung zwischen Eingangs- und Ausgangsspannung als Funktionen der Frequenz auf, so ergeben sich zwei Kurven, die den Frequenzgang des untersuchten Übertragers darstellen. Abb. 2 (oben) zeigt als Beispiel für solche Kurven den (Amplituden-)Frequenzgang eines bei elektrophysiologischen Untersuchungen üblichen Wechselfspannungsverstärkers. Die durch gleiche Eingangsspannungen erzielte Ausgangsspannung nimmt hier bei hohen und tiefen Frequenzen im Vergleich zum mittleren Bereich rasch ab. Als untere Grenzfrequenz f_u bzw. obere Grenzfrequenz f_o bezeichnet man die Frequenzen, bei denen die Ausgangsspannung auf $0,5 \cdot \sqrt{2}$ ihres Maximal-

wertes im mittleren Frequenzbereich abgesunken ist. Zwischen der unteren und oberen Grenzfrequenz liegt der „Arbeitsbereich“ des Übertragers. An den Grenzen des Arbeitsbereichs beobachtet man eine zunehmende Phasenverschiebung zwischen Eingangs- und Ausgangsspannung.

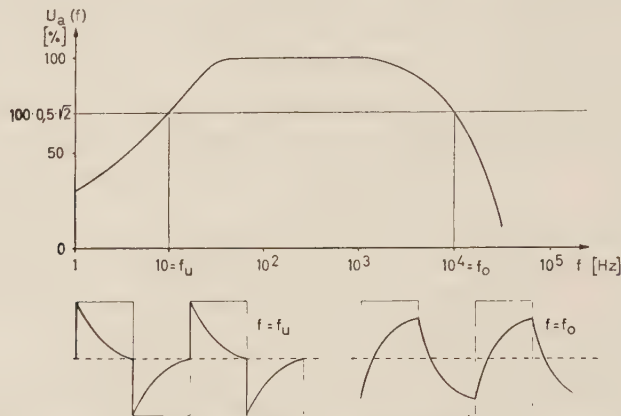


Abb. 2. Oben: Amplituden-Frequenzgang der Ausgangsspannung eines in elektrophysiologischen Versuchsanordnungen gebräuchlichen Wechselspannungsverstärkers. Abszisse: Frequenz der (sinusförmigen) Eingangsspannung in Hz, logarithmischer Maßstab. Ordinate: Amplitude der frequenzabhängigen Ausgangsspannung $U_a(f)$ in % des Maximalwerts im mittleren Frequenzbereich. Für den Ordinatenwert $0,5 \cdot \sqrt{2} \cdot 100$ ergeben sich auf der Abszisse die Werte von f_u bzw. f_o : 10 Hz bzw. 10 kHz. Unten: Verformung von Rechteckimpulsen an der unteren bzw. oberen Grenzfrequenz. Rechteckimpulse: Impulsdauer = Intervalldauer, Folgefrequenz f gleich f_u bzw. f_o .

In der Praxis gibt man häufig nicht den genauen Frequenzgang des Übertragers an, sondern nur die beiden Grenzfrequenzen; dabei ist vorausgesetzt, daß die Übertragung im mittleren Frequenzbereich frequenzunabhängig ist.

Nach der Fourierschen Theorie kann jede zeitabhängige Größe als eine Summe oder ein Integral einfacher Sinusschwingungen („Teilschwingungen“) dargestellt werden. Teilschwingungen einer Eingangsspannung, die nicht in den Arbeitsbereich des Übertragers fallen, werden unterdrückt und in ihrer Phasenlage verschoben; die Zusammensetzung der Teilschwingungen am Ausgang liefert daher eine veränderte Zeitfunktion, der Übertrager verzerrt.

Ein technisch leicht durchführbares Verfahren zur raschen Bestimmung des Frequenzgangs ist die Methode der Rechteckimpulse¹. Man gibt als Eingangsspannung Rechteckimpulse (Impulsdauer = Intervalldauer) und beobachtet am Ausgang ihre Verformung in Abhängigkeit von der Impulsfrequenz. Abb. 2 (unten) zeigt die typischen Bilder der Ausgangsspannung eines Wechselspannungsverstärkers an den Grenzen seines Arbeitsbereichs. Bei Näherung an die untere Grenzfrequenz wird das „Dach“ der Impulse immer mehr abgeschrägt, die Dachschräge reicht bei der unteren Grenzfrequenz bis zur Nulllinie. Bei der oberen Grenzfrequenz sind die Vorder- und Rückflanken der Impulse entsprechend stark abgeschrägt. Die Grenzfrequenzen können so sehr rasch bestimmt werden.

Übergangsfunktion: Legt man an den Eingang des Übertragers eine zur Zeit $t = 0$ sprungartig um einen bestimmten Betrag ansteigende Spannung (Einheitssprung), so erhält man am Ausgang einen für den Übertrager charakteristischen Spannungsverlauf, die Funktion $U_a^*(t)$. Diese Kurve wird die Übergangsfunktion des Übertragers genannt. Bei dem Verstärker, dessen Frequenzgang in Abb. 2 dargestellt ist, folgt die Ausgangsspannung nicht der springenden Eingangsspannung, sondern erreicht in einem exponentiellen Verlauf den Höchstwert; anschließend kehrt die Ausgangsspannung (bei konstanter Eingangsspannung) in exponentiellem Verlauf zum Nullwert zurück (Abb. 3).

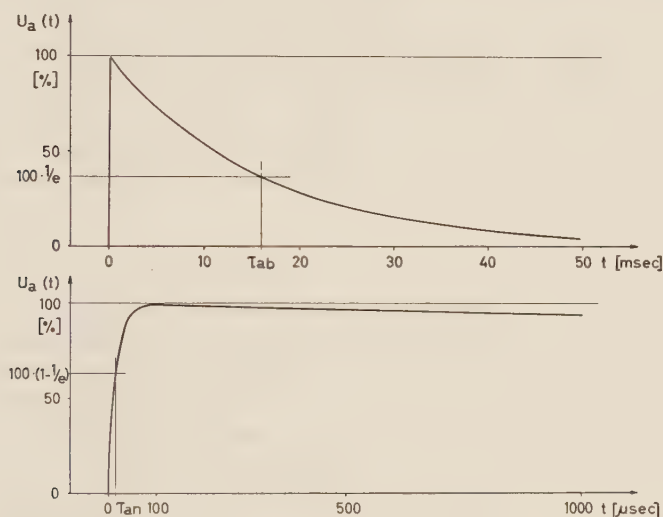


Abb. 3. Übergangsfunktion des Wechselspannungsverstärkers der Abb. 2. Oben: Abszisse: Zeit in msec; τ_{ab} : Abfallszeitkonstante, 16 msec. Ordinate: Ausgangsspannung in % des Maximalwerts. Unten: Anfangsverlauf in gedehntem Zeitmaßstab, Zeit in µsec; τ_{an} : Anstiegszeitkonstante, 16 µsec; sonst wie oben.

In der Praxis gibt man für Verstärker und andere Übertrager meist nicht die gesamte Übergangsfunktion an, sondern nur die Zeiten, nach denen die Ausgangsspannung auf $1-1/e$ des Höchstwerts angestiegen bzw. auf $1/e$ wieder abgefallen ist (Anstiegs- bzw. Abfallszeitkonstante); dabei wird angenommen, daß sich die Anstiegs- bzw. Abfallsflanke durch eine exponentielle Funktion annähern lassen. Die Angabe entweder des Frequenzgangs oder der Übergangsfunktion genügt, um das dynamische Verhalten des Übertragers zu kennzeichnen. Die geschlossene Umrechnung von Übergangsfunktion und Frequenzgang untereinander ist mit der Laplaceschen Transformation möglich, vgl. Oldenburg-Sartorius; wichtig für die Praxis sind aber die Beziehungen zwischen der Zeitkonstante des Anstiegs τ_{an} , bzw. Abfalls τ_{ab} , und den Grenzfrequenzen:

$$\tau_{an} = \frac{1}{2\pi f_0}; \quad \tau_{ab} = \frac{1}{2\pi f_u}.$$

Ist die Übergangsfunktion oder der Frequenzgang eines Übertragers bekannt, so kann man jederzeit durch mathematische Operationen (Duhamelsches Integral bzw. Fourieranalyse, vgl. Oldenburg-Sartorius) den zeitlichen Verlauf der Ausgangsspannung bei einer beliebig zeitabhängigen Eingangsspannung bestimmen.

C. Zusammenwirken mehrerer Übertrager

Werden mehrere Übertrager hintereinandergeschaltet, so ist die Übergangsfunktion des Systems gleich dem Produkt aus den Übergangsfunktionen der Einzelglieder. Daraus geht hervor, daß beim Zusammenschalten mehrerer Übertrager die untere Grenzfrequenz des Systems höher ist als die höchste der Einzelglieder; entsprechend liegt die obere Grenzfrequenz des Gesamtsystems tiefer als die tiefste der Einzelübertrager.

Beim Zusammenschalten von Übertragern muß kontrolliert werden, ob sich die Übertrager nicht wechselseitig beeinflussen können. So kann z. B. der niedrige Eingangswiderstand eines Übertragers den Ausgang des vorangehenden so stark belasten, daß dieser veränderte Übertragereigenschaften annimmt.

D. Das R-C-Glied

Die Kombinationen eines Ohmschen Widerstandes mit einem Kondensator (R-C-Glied) liefern zwei grundsätzlich wichtige Übertragertypen. Solche R-C-Glieder bestimmen vielfach die Übertragereigenschaften elektronischer Geräte. Auch das Gewebe und die Elektroden lassen sich durch Ersatzschaltbilder aus kombinierten R-C-Gliedern darstellen, vgl. Abb. 5. (Diese Ersatzschaltbilder sind nicht nur formale Modelle für die Wiedergabe der Übertragereigenschaften, sondern sie geben auch die Kausalbeziehungen grundsätzlich richtig wieder.) Die R-C-Glieder der Abb. 4 a und b können als Spannungsteiler aufgefaßt werden. Der Kondensator ist dabei ein Widerstand, dessen Größe der Frequenz einer angelegten Wechselspannung umgekehrt proportional ist; außerdem sind Strom und Spannung frequenzabhängig gegeneinander in der Phase verschoben. Amplitude und Phase der am Ausgang liegenden Teilspannung hängen also von der Frequenz ab; die Frequenzgänge sind in Abb. 4 a und b unter den R-C-Gliedern abgebildet. Das R-C-Glied in Abb. 4 a hat eine obere Grenzfrequenz $f_o = 1/2 \pi RC$; die Phasenverschiebung an der oberen Grenzfrequenz ist -45° . Bei Frequenzen oberhalb der oberen Grenzfrequenz hat das R-C-Glied mehr und mehr integrierende Eigenschaften und die Phasenverschiebung strebt dem Wert -90° zu. Die Übergangsfunktion dieses R-C-Gliedes ist leicht bestimmbar. Wird an den Eingang der Schaltung zur Zeit $t = 0$ eine konstante Spannung U_e gelegt, so läßt sich der Kondensator über den Widerstand auf, die Ausgangsspannung ist also die bekannte exponentielle Ladekurve: $U_a^*(t) = U_e \cdot (1 - e^{-t/RC})$. Für die erste Zeit des Ladungsvorgangs ($t \ll \tau = RC$) gilt die Näherung $U_a(t) = U_e \cdot t = \int_0^t U_e \cdot dt$: Bei sehr raschen Änderungen der Eingangsspannung ist die Ausgangsspannung nicht der Eingangsspannung, sondern ihrer Zeitsumme proportional, der Übertrager integriert (vgl. Abb. 4 a). Während

bei dem R-C-Glied der Abb. 4 a die Teilspannung am Kondensator als Ausgangsspannung abgegriffen wird, liegt bei dem R-C-Glied der Abb. 4 b die Teilspannung des Ohmschen Widerstands am Ausgang. Dieses R-C-Glied hat eine untere Grenzfrequenz $f_u = 1/2\pi RC$, an der die Phasenverschiebung $+45^\circ$ ist. Unterhalb der unteren Grenzfrequenz strebt die

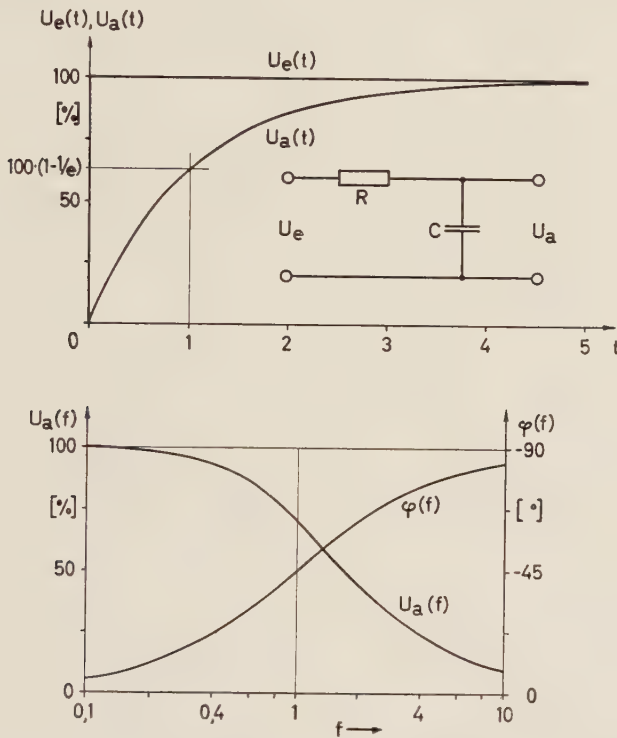


Abb. 4. a: Integrierendes R-C-Serienglied. Oben: Schaltschema und Übergangsfunktion. Abszisse: Zeit in Vielfachen von $\tau = R \cdot C$. Ordinate: Ausgangsspannung in % des Maximalwerts. Unten: Frequenzgang. Abszisse: Frequenz in Vielfachen von $f_0 = 1/2\pi RC$, log. Maßstab. Ordinate: links $U_a(f)$ in % des Maximalwerts, rechts Phasenverschiebung $\varphi(f)$ in Grad.

Phasenverschiebung schließlich dem Wert $+90^\circ$ zu. Am Widerstand fällt nur Spannung ab, wenn Strom fließt, also während der Kondensator seine Ladung infolge einer Spannungsänderung am Eingang ändert. Bei langsamen Änderungen der Eingangsspannung ist die Ausgangsspannung der Veränderung der Eingangsspannung proportional, $U_a(t) = k \cdot dU_e(t)/dt$, der Übertrager differenziert. Da die Vektorsumme der Teilspannungen am Kondensator und am Widerstand gleich der Eingangsspannung U_e sein muß, findet man die Übergangsfunktion dieses R-C-Gliedes, wenn man von U_e die Übergangsfunktion des anderen, oben beschriebenen R-C-Gliedes abzieht. Sie lautet also: $U_a^*(t) = U_e \cdot e^{-t/RC}$.

Ein weiteres wichtiges R-C-Glied entsteht durch Parallelschalten eines Ohmschen Widerstandes mit einem Kondensator (Abb. 5 a). Wenn man

hier als Eingangsgröße die Stromstärke $i_e(t)$ betrachtet, bei der Bestimmung des Frequenzgangs also die Amplitude der Stromstärke konstant hält bzw. bei der Bestimmung der Übergangsfunktion die Stromstärke um einen bestimmten Betrag springen läßt, so ist das dynamische Verhalten der Ausgangsspannung dieses Übertragers vollkommen gleich dem des R-C-Seriengliedes der Abb. 4 a.

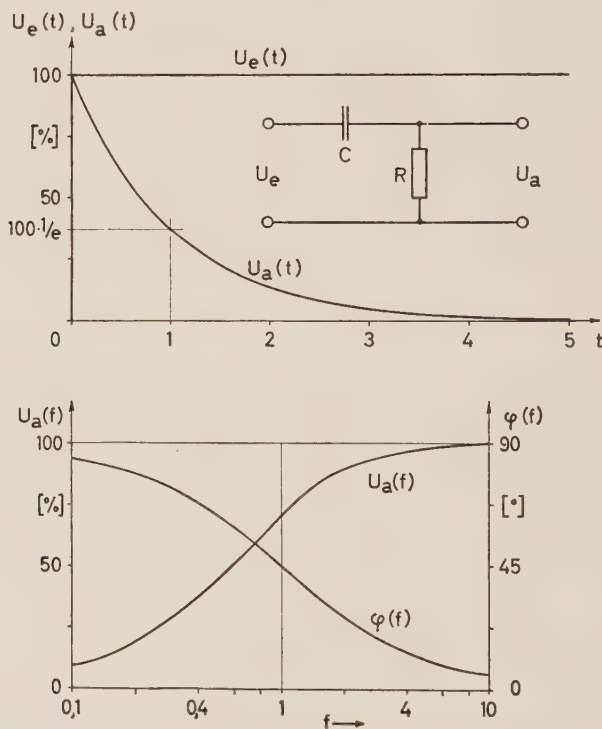


Abb. 4. b: Differenzierendes R-C-Serienglied. Oben: Schaltschema und Übergangsfunktion, Koordinaten wie in Abb. 4 a oben. Unten: Frequenzgang, Koordinaten wie in Abb. 4 a unten, jedoch Frequenz in Vielfachen von $f_u = 1/2\pi RC$.

Als Beispiel für das dynamische Verhalten eines Übertragers, der mehrere verschiedene R-C-Glieder enthält, können die Eigenschaften einer einfachen Wechselspannungs-Verstärkerstufe dienen. Der Kopplungskondensator C_k und der Gitterableitwiderstand R_g bilden zusammen ein R-C-Glied wie in Abb. 4 b. Anodenarbeitswiderstand R_a und die Streukapazitäten gegen Erde, C_e , bilden zusammen ein R-C-Glied wie in Abbildung 5 a. Beide R-C-Glieder liegen über der Röhre hintereinander. Die Übergangsfunktion der Verstärkerstufe lautet also (unter Vernachlässigung der Röhreneigenschaften): $U_a^*(t) = K \cdot e^{-t/R_k C_g} \cdot (1 - e^{-t/R_a C_e})$, vgl. Abb. 3. Der Frequenzgang einer solchen Verstärkerstufe zeigt bei tiefen Frequenzen einen Abfall der Ausgangsspannung, der durch das R-C-Glied

$R_k C_g$ verursacht wird; bei hohen Frequenzen fällt die Ausgangsspannung ebenfalls ab, dieser Abfall wird durch das R-C-Glied $R_d C_e$ bedingt. So ergibt sich ein Frequenzgang, wie ihn Abb. 2 zeigt.

Abb. 5. Einige Beispiele von Übertragern aus Widerständen und Kapazitäten, die bei elektrophysiologischen Versuchen häufig vorkommen. a: Schaltschema eines integrierenden R-C-Seriengliedes. Dynamisches Verhalten analog dem des R-C-Seriengliedes der Abb. 4 a, siehe Text.

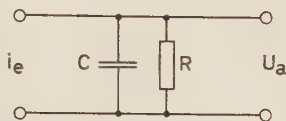


Abb. 5. b: Ersatzschaltbild für eine Nervenfasern (Kettenleiter). R_a : Außenwiderstand (Ringerlösung oder Gewebeflüssigkeit), R_m : Querwiderstand der Membran, C_m : Kapazität der Membran, R_i : Innenwiderstand (Widerstand des Axons).

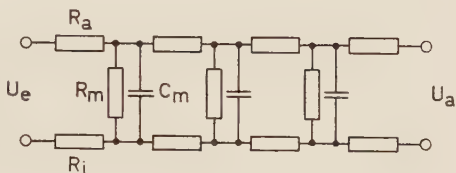


Abb. 5. c: Ersatzschaltbild für Kapillarmikroelektroden (Kettenleiter). Der hochohmige Elektrolyt-Innenleiter ist in Teilwiderstände R_L zerlegt gedacht, die Kapazität zwischen Innenleiter und dem niederohmigen Außenleiter (Gewebeflüssigkeit) in Teilkapazitäten C_Q . Der Widerstand der Grenzflächenimpedanz der großflächigen Anschlußelektrode, der indifferenten Gegenelektrode und der Gewebeflüssigkeit können vernachlässigt werden (vgl. Text, Seite 320). Eingangswiderstand des Verstärkers nicht eingezeichnet.

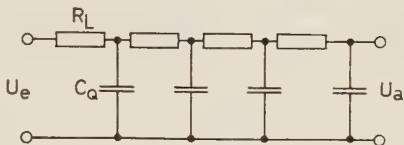
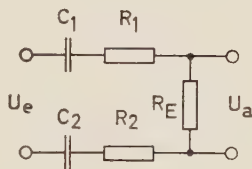


Abb. 5. d: Ersatzschaltbild für Metall-Elektroden. C_1 und C_2 : Kapazitäten der Phasengrenzflächen der beiden Elektroden, R_1 und R_2 : Widerstände der beiden Phasengrenzflächen, R_E : Eingangswiderstand des Verstärkers. Die Werte von C_1 , C_2 , R_1 und R_2 sind frequenzabhängig, siehe Text, Seite 319.



III. Die Übertrager in elektrophysiologischen Versuchsanordnungen

A. Das Gewebe

Zwischen der erregten Zelle und den Elektroden liegt gewöhnlich ein Gewebebereich, der die Spannungen bzw. Ströme überträgt, Abb. 1. Die Übertragereigenschaften von Geweben lassen sich experimentell und theoretisch nur schwer erfassen. Es liegen daher nur wenige zusammenfassende Darstellungen vor², die vor allem das periphere Nervengewebe behandeln³⁻⁶. Die direkte Untersuchung der Übertragereigenschaften von Geweben wird besonders dadurch erschwert, daß die Lage der erregten Struktur nur selten genau bekannt ist. Man kann daher die biologische Spannungsquelle nicht ohne weiteres durch die für die Bestimmung der Übertragereigenschaften nötige physikalisch genau definierte Spannungsquelle ersetzen, zumal die Übertragereigenschaften empfindlich von dem Ort abhängen, wo sie bestimmt werden. Das dynamische Verhalten des

Übertragers „Gewebe“ kann also nur selten gemessen werden. Berechnen läßt es sich infolge der komplexen Strukturen, mit denen man zu tun hat, nur in sehr grober Näherung. Dennoch können auch grobe Abschätzungen wertvolle Hinweise auf die Eigenschaften des Präparats liefern.

Vielfach kommt es dem Experimentator gar nicht auf eine genaue Formanalyse an; er betrachtet die verzerrt registrierten Aktionspotentiale, so wie sie sind, lediglich als ein Indiz für irgendeinen Vorgang, den er untersuchen will. Dennoch ist es auch in solchen Fällen wichtig, die Übertragereigenschaften wenigstens angenähert zu kennen. Verändern sich z. B. die registrierten Aktionspotentiale eines Organs infolge experimentell veränderter Bedingungen, so ist es durchaus möglich, daß nicht nur das Organ anders reagiert, sondern daß sich auch die Übertragereigenschaften des Präparates verändert haben.

1. **Störspannungen im Präparat:** Bei elektrophysiologischen Versuchen entstehen im Präparat häufig Störspannungen. Sie können durch äußere elektrische oder magnetische Felder im Präparat erzeugt werden: „Einstreu“ oder „Brumm“. Diese Störungen lassen sich stets beseitigen, entweder durch Abschirmung oder durch günstige räumliche Anordnung des Präparats oder durch geeignete Eingangsschaltungen^{7, 8}.

Ob es sich bei Störfeldern um elektrische oder magnetische handelt, kann man leicht durch Verändern des Eingangswiderstands der Versuchsanordnung feststellen. Störspannungen von elektrischen Feldern nehmen zu, wenn der Eingangswiderstand zunimmt, während von Magnetfeldern verursachte Störungen zunehmen, wenn der Eingangswiderstand abnimmt. Es kommt daher gelegentlich vor, daß eine vorher störungsfreie Anordnung nach Einschalten eines niederohmigen Präparats einen Netzbrumm zeigt, der z. B. durch magnetische Felder nahestehender Transformatoren verursacht wird.

Weit unangenehmer als diese — physikalischen — Störungen sind biologische Störspannungen. Sie lassen sich prinzipiell nicht beseitigen, sondern nur durch geeignete Wahl der Präparationstechnik, der Elektrodenanordnung und der Verstärker auf ein erträgliches Maß reduzieren. Wenn möglich, wird man daher versuchen, das zu untersuchende Organ zu isolieren; dies kann durch intracelluläre Ableitung oder durch Freipräparation geschehen. Die Elektroden können in vielen Fällen so angeordnet werden, daß der zu untersuchende Gewebebereich zwischen ihnen liegt. Das Ausmaß an Störungen nimmt ab, je enger die beiden Elektroden beisammen liegen⁹ und je dichter eine oder beide Elektroden an die erregte Zelle herangebracht werden können. Durch beide Maßnahmen kann das Verhältnis Signal/Störspannung einen günstigen Wert annehmen (vgl. Abb 7). Störspannungen, die an beiden Elektroden mit gleichem Vorzeichen und in vergleichbarer Größe wirksam sind, können durch geeignete Gegentakt- oder Differentialverstärker kompensiert werden^{7, 8, 10}.

Werden am selben Präparat gleichzeitig Reiz- und Ableitversuche durchgeführt, so liegen an den Ableitelektroden oft große Anteile der Reizspannung. Da die Reizspannungen zeitweise größer sein können, als die von ihnen verursachten Aktionspotentiale, helfen hier nur besonders exakte Kompensationsschaltungen (Brückenschaltungen und Differentialverstärker). Eine besonders elegante Methode zur Beseitigung dieses „Reizeinbruchs“ geben *Haapanen* und Mitarb. für den Nerven an^{11, 12}.

Bei Verwendung eines Eingangskreises mit Trägerhochfrequenz kann hier der störende Reizeinbruch besonders klein gehalten werden.

Zum Schluß sei erwähnt, daß sich das Ausmaß an biologischen Störspannungen mit dem Zustand des Präparats erheblich verändern kann. Einen solchen Effekt kann man besonders deutlich bei der Ableitung von Muskelaktionspotentialen beim Frosch beobachten. Vom *Musculus longissimus dorsi* werden mit zwei Silberdrähten (1 cm Abstand) Aktionspotentiale abgegriffen. In einer Äthernarkose verschwinden die Muskelpotentiale ganz oder teilweise, dafür taucht das EKG mit großer Amplitude auf. Nach Ende der Narkose erscheint wieder das alte Bild (*H.-J. Hufschmidt*, mündliche Mitteilung).

2. Die Linearität von Geweben: Der Widerstand von Geweben ist stets nichtlinear, der Quotient zwischen angelegter Spannung und Stromstärke hängt also von der Größe und dem Vorzeichen der Spannung ab. Diese Nichtlinearität wird von den Eigenschaften der Zellmembranen verursacht, deren Widerstand von der Richtung und Stärke des Stromflusses abhängt (vgl. ^{4, 13, 14}, da auch weitere Literatur). Diese Effekte treten daher bei intracellulärer Ableitung und Reizung besonders deutlich auf; bei extracellulären Untersuchungen können die Nichtlinearitäten durch unphysiologisch hohe Spannungen zwar nachgewiesen werden ¹⁵, sie spielen aber normalerweise kaum eine Rolle.

3. Der Frequenzgang von Geweben: Der Frequenzgang des Übertragers „Gewebe“ ist von Präparat zu Präparat verschieden und wird auch bei ein und demselben Präparat von vielerlei schwer kontrollierbaren Faktoren beeinflusst. Vor allem kann das dynamische Verhalten des Gewebes stark davon abhängen, wo der Eingang des Übertragers, die biologische Spannungsquelle, und sein Ausgang, die Elektroden, im Präparat liegen. Da das dynamische Verhalten von Geweben meist nicht direkt untersucht werden kann, bestimmt man statt dessen oft die Frequenzabhängigkeit der Gewebewiderstände an verschiedenen Stellen und in verschiedenen Richtungen und versucht daraus Ersatzschaltungen zu kombinieren, um so die Übertragereigenschaften eines Gewebebereichs abschätzen zu können. Fast alle Gewebe sind kompliziert aufgebaute, inhomogene räumliche Leiter. Die Leitfähigkeiten bzw. Widerstände hängen vom Ort ab, wo sie gemessen werden, von der Meßrichtung und von der Meßfrequenz. Ein derartiges System ist ein Übertrager, der stark verzerrt. So sind z. B. flächig geschichtete Gewebe, wie die Haut, und parallelfasrige, wie Muskel und Nerv, ausgesprochen anisotrop, sie besitzen Vorzugsrichtungen. Bei parallelfasrigen Strukturen wirken in der Längsrichtung vorwiegend Ohmsche, in allen Querrichtungen neben Ohmschen auch kapazitive Widerstände; bei flächigen Geweben liegen in allen Richtungen der Fläche vorwiegend Ohmsche, senkrecht zur Fläche Ohmsche und kapazitive Widerstände. Solche Gewebe kann man sich aus sehr vielen aneinandergeschalteten R-C-Gliedern aufgebaut vorstellen: „Kettenleiter“. In der Längsrichtung eines parallelfasrigen Gewebes sind R-C-Glieder vom Typ der Abb. 4 a hintereinandergeschaltet (vgl. Abb. 5 b). Liegen die

Spannungsquelle und die Ableitelektroden in der Längsachse dieses Gewebes, so werden niedrige Frequenzen übertragen, die hohen unterdrückt. Aus einer beliebig zeitabhängigen Spannung werden also die hochfrequenten Anteile ausgesiebt, das Gewebe verzerrt (elektrotonische Verzerrung). Senkrecht zur Längsrichtung wirken R-C-Glieder vom Typ der Abb. 4 b und vom Typ der Abb. 5 a. Hier können also nicht nur die schnellen Komponenten einer zeitabhängigen Spannung, sondern auch die sehr langsamen unterdrückt werden. Dies ist von Fall zu Fall unterschiedlich und hängt vom Verhältnis der verschiedenen Wechselstromwiderstände ab.

Je größer der Abstand zwischen Spannungsquelle und Elektroden, desto mehr übertragende R-C-Glieder sind hintereinandergeschaltet. Da die Übergangsfunktion (bzw. der Frequenzgang) des gesamten übertragenden Gewebebereichs gleich dem Produkt der einzelnen Übergangsfunktionen (bzw. Frequenzgänge) ist, siehe S. 302, werden die Verzerrungen mit zunehmendem Abstand zwischen Spannungsquelle und Elektroden immer größer.

Viele Gewebe sind nicht nur anisotrop, sondern auch inhomogen aufgebaut: Bereiche sehr unterschiedlicher Art grenzen in unregelmäßiger Weise aneinander und bilden ein Netz verschiedenartiger Übertrager, welche in einer meist nicht mehr übersehbaren Weise zusammengeschaltet sind. Die elektrischen Daten solcher Gewebe hängen dementsprechend nicht nur von der Meßrichtung ab, sondern auch sehr empfindlich vom Meßort.

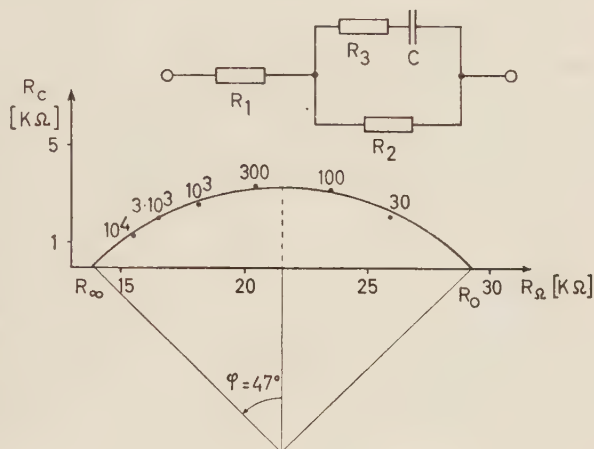
Die Wechselstromwiderstände, die im einzelnen an irgend einer Stelle des Gewebes gemessen werden, können nur selten und nur in grober Näherung durch einfache Ohmsche oder kapazitive Widerstände ersetzt gedacht werden. Sollen sie genau gekennzeichnet werden, so muß man ihre „Ortskurven“ bestimmen.

a) Die Ortskurven von Gewebewiderständen: Bestimmt man den Widerstand eines Gewebes mit Wechselstrom, so zeigt sich, daß Strom und Spannung nicht in Phase sind; Gewebswiderstände sind also komplexe Widerstände (Impedanzen). Um derartige Widerstände zu charakterisieren sind zwei Angaben nötig: Der Betrag des Widerstands (d. i. der Quotient zwischen Spannungs- und Stromamplitude) und der Phasenwinkel zwischen Spannung und Strom. Zeichnerisch werden diese Widerstände als Punkte in der komplexen Ebene dargestellt. Die Verbindung dieser Punkte mit dem Nullpunkt des Koordinatensystems ist gegen die X-Achse um den Phasenwinkel geneigt, ihre Länge gibt den Betrag des komplexen Widerstands an. Die Projektion des Punktes auf die X-Achse wird reeller Anteil, Wirkwiderstand oder Ohmscher Anteil genannt, die Projektion auf die Y-Achse imaginärer Anteil, Blindwiderstand oder bei pos. Y-Wert induktiver, bei neg. Y-Wert kapazitiver Anteil*. Sowohl Betrag als auch Phasenwinkel komplexer Widerstände hängen

* Vielfach wird bei Impedanzen, die sich nur aus Ohmschen und kapazitiven Anteilen zusammensetzen, der negative (kapazitive) Blindwiderstand im Koordinatensystem nach oben eingetragen (siehe Abb. 6 und 10).

im allgemeinen von der Meßfrequenz ab. Bestimmt man die Abhängigkeit des komplexen Widerstands von der Meßfrequenz, so erhält man eine Reihe von Punkten in der komplexen Ebene. Die Verbindungslinie durch alle Meßpunkte wird Ortskurve genannt (vgl. Abb. 6 und 10). Ortskurven für verschiedene Gewebe sind in zahlreichen Arbeiten bestimmt worden (zusammenfassende Darstellungen: 2, 13, 16, 17, Einzelangaben: 4, 18–24).

Abb. 6. Ortskurve der Impedanz eines Schleimpilzes (Plasmodium von *Physarum polycephalum*). Abszisse: reeller Anteil R_Ω in kOhm. Ordinate: kapazitiver Anteil R_c in kOhm. Die Zahlen neben der Ortskurve geben die Meßfrequenzen in Hz. R_∞ und R_0 : die extrapolierten Schnittpunkte der Kurve bei $f = 0$ und $f = \infty$. φ : „Phasenwinkel“, der halbe Öffnungswinkel des Kreisbogens. Nach T. Iwamura. Einschaltbild: Ersatzschaltbild zur Deutung der Ortskurve, Erläuterung siehe Text.



Sie haben meist die Form eines Halbkreises oder Kreisabschnitts, die imaginäre Komponente ist in allen Fällen negativ, also kapazitiven Ursprungs. Abb. 6 zeigt ein typisches Beispiel. Zur Kennzeichnung des Kreisbogens in der komplexen Ebene genügen drei Angaben: Der Meßpunkt mit größtem kapazitiven Anteil, ein Schnittpunkt mit der reellen Achse und der halbe Öffnungswinkel des Kreisbogens, der (sehr mißverständlich) auch Phasenwinkel genannt wird. Diese charakteristischen Parameter sind für zahlreiche Gewebe bestimmt und in Tabellen zusammengestellt worden¹⁶. Die Form der Ortskurven von Geweben läßt sich an Hand eines Ersatzschaltbildes, das ähnliche Ortskurven liefert, recht gut verstehen, Abb. 6. Die meist gebräuchliche Deutung des Ersatzschaltbildes ist folgende: Der Ohmsche Widerstand R_1 entspricht dem Widerstand der Interzellularflüssigkeit, der Ohmsche Widerstand R_2 dem des Zellinhalts. Die Serienschaltung R_3 und C ist der Anteil der Zellmembranen, die eine ausgeprägte Phasenverschiebung verursachen. Die Kapazität der Zellmembran ist verständlich, denn infolge der Diffusionshindernisse an der Membran müssen bei Stromfluß Ladungstauungen auftreten. R_3 und C sind keine konstanten Größen, sondern hängen von der Meßfrequenz ab, und zwar so, daß der Phasenwinkel der Serienschaltung R_3 — C , also die Größe $\frac{1}{2} \pi f R_3 C$ praktisch unabhängig von der Frequenz bleibt. Dieser Phasenwinkel entspricht dem halben Öffnungswinkel der Ortskurve des Gesamtschaltbildes. Die Schnittpunkte der Ortskurve mit der X-Achse liefern die Bestimmungsgleichungen für die Werte von R_1

und R_2 : Für sehr hohe Frequenzen wird der Gesamtwiderstand des Ersatzschaltbildes angenähert R_1 , für sehr tiefe Frequenzen strebt er dem Wert $R_1 + R_2$ zu.

Die Ortskurven von Gewebewiderständen sind prinzipiell in ihrer Form untereinander ähnlich, die Parameter der Kreisbögen sind aber nicht nur von Präparat zu Präparat, sondern auch bei ein und demselben Präparat in Abhängigkeit von Ort und Meßrichtung recht unterschiedlich.

b) Der Nerv als Beispiel eines Übertragers mit starker Frequenzabhängigkeit:

Viele Untersuchungen der Elektrophysiologie werden an isolierten Nerven oder an Präparaten, die Nervengewebe enthalten, durchgeführt. Die Nerven sind bei der Signalübermittlung durch Spikes aktive Übertrager. Eine erregbare Membran, die als eine steuerbare Spannungsquelle aufgefaßt werden kann, befähigt sie zu dieser Funktion. Daneben spielen Nerven aber auch eine Rolle als passive Übertrager wie jedes andere Gewebe; bei dieser passiven Übertragung gerät die Nervenmembran nicht in Erregung. Hier soll nur der Fall passiver Übertragung besprochen werden.

Die elektrischen Eigenschaften von Nerven sind in zahlreichen Arbeiten untersucht worden (zusammenfassende Darstellungen: ^{2-6, 13}). Die Nervenmembran hat eine relativ große Kapazität (Riesenfaser von *Loligo* ¹⁶: 1,1 μf pro cm^2 Membranfläche bei 1 kHz) und einen hohen Transversalwiderstand (*Loligo*: $1,5 \cdot 10^3$ Ohm pro cm^2 Membranfläche). Der Längswiderstand im Inneren der Nervenzelle ist gering (spezifischer Widerstand, Riesenfaser von *Loligo*: 30 Ohm \cdot cm), ebenso der Widerstand der die Zelle umgebenden Flüssigkeit (Blut oder Blutersatzlösung; bei *Loligo* Meerwasser, spez. Widerstand: ca. 30 Ohm \cdot cm). Abb. 5 b zeigt das gebräuchliche Ersatzschaltbild für eine Nervenfaser. Der Vergleich mit den R-C-Gliedern der Abb. 4 a und 5 a zeigt, daß die Nervenfaser als Übertrager hohe Frequenzen unterdrückt. Die Übergangsfunktion bzw. der Frequenzgang kann hier geschlossen berechnet werden, da es sich um ein übersichtliches System handelt; die „Kabeltheorie“ der theoretischen Elektrotechnik kann auf den Nerven angewendet werden (vgl. ^{25, 26} und Küpfmüller).

Bei vielen Präparaten der Elektrophysiologie liegt zwischen dem Entstehungsort der Aktionspotentiale (z.B. dem Sinnesorgan) und den Elektroden ein Nerv als übertragendes Gewebe; sein dynamisches Verhalten bestimmt also weitgehend die Übertragereigenschaften solcher Präparate. Wird z. B. das Elektretinogramm nicht am Entstehungsort, sondern vom proximalen Teil des Tractus opticus abgeleitet, so zeigt es erhebliche Formänderungen gegenüber der direkten Ableitung von der Retina (vgl. ²⁷⁻³⁰). Die Übertragereigenschaften des Nerven spielen auch bei Reizversuchen eine Rolle. Z. B. liefern Akkomodationsmessungen am Nervenstamm und an der Einzelfaser sehr unterschiedliche Ergebnisse, weil am Nervenstamm die Reizspannung bei der Übertragung durch die Nerven-hülle stark verformt wird. Für die Nerven-hülle gilt ein ähnliches Ersatzschaltbild wie für die Nervenfaser (Abb. 5 b), daher werden die hochfrequenten Komponenten des Reizstroms unterdrückt (vgl. ³¹).

4. Die Stromverteilung im Gewebe: Die Übertragereigenschaften eines Präparats werden außer von Störspannung, Linearität und Frequenzgang auch von der Stromverteilung im Präparat bestimmt. Bei zunächst der Einfachheit halber konstant gedachter Eingangsspannung hängt die Größe der Ausgangsspannung, also der Verstärkungs- oder besser „Abschwächungsfaktor“, unmittelbar von der Stromverteilung zwischen Spannungsquelle und Elektroden ab. Ändert sich die Lage des Übertragereingangs (und damit die Stromverteilung), z. B. infolge einer Verschiebung der biologischen Spannungsquelle (wanderndes Aktionspotential einer Nervenfasern), so ändert sich die Ausgangsspannung trotz konstanter Eingangsspannung (nacheinander werden verschiedene Übertrager zwischen Spannungsquelle und Elektroden geschaltet). Bei zeitabhängigen Eingangsspannungen überlagern sich die durch diesen Effekt bedingten „Verzerrungen“ mit denen, die durch den Frequenzgang des Präparats verursacht werden.

Ähnliche Schwierigkeiten ergeben sich, wenn gleichzeitig von zahlreichen erregten Zellen abgeleitet wird. Die verschiedenen Komponenten eines solchen „Summenpotentials“ entstehen an verschiedenen Orten und werden daher den Elektroden über unterschiedliche Übertrager zugeführt, sind also unterschiedlich verzerrt. Dementsprechend ist die Analyse solcher Summenpotentiale oft sehr schwierig³²⁻³⁴.

Es ist daher in vielen Fällen nötig, die Stromverteilung im Gewebe abzuschätzen.

In erster Näherung wird man das Gewebe als einen unbegrenzt ausgedehnten, homogenen und Ohmschen Leiter auffassen (Volumenleiter). In einem derartig leitenden Raum nimmt die Stromdichte rasch mit der Entfernung von der Spannungsquelle ab. Entsprechend nimmt auch die Spannung, bezogen auf eine sehr weit entfernte „indifferente“ Elektrode ab, wenn die Meßelektrode von der Spannungsquelle wegrückt. Nimmt man als Annäherung für die erregte Zelle an, daß die Stromquelle ein Dipol ist, so gilt für die in einer Entfernung r von der Spannungsquelle abgegriffene Spannung $U(r)$: $U(r) = k/r^2$, wobei k eine Konstante ist. Im homogen leitenden Raum ist die Spannungsverteilung unabhängig von der Leitfähigkeit (genau wie der lineare Spannungsabfall längs eines Widerstandsdrahtes bei vorgegebener Länge und Spannung an den Enden nicht vom spezifischen Widerstand abhängt). Die Stromverteilung hängt aber von der Art der Spannungsquelle ab; verschiedenartige Spannungsquellen wie z. B. einfache Pole, Dipole oder Dipolschichten haben verschiedene „Richtcharakteristiken“ in ihrer Stromverteilung.

Die berechnete Stromverteilung kommt der Wirklichkeit näher, wenn man räumliche Inhomogenitäten des Gewebes berücksichtigt (Begrenzung, Anisotropie und Struktur). Dies läßt sich jedoch nur in wenigen und einfachen Fällen durchführen^{2, 35}. So nimmt z. B. in einem anisotropen Gewebe, das als Kettenleiter beschrieben werden kann (Nerv, Muskel usw., siehe S. 307 und Abb. 5 b), die Spannung mit der Entfernung r von der Spannungsquelle nach einem exponentiellen Gesetz ab: $U(r) = U_e \cdot e^{-cr}$ (U_e : Eingangsspannung am Kettenleiter, c : eine Konstante, das Dämpfungs-

maß oder Dekrement). Eine Spannungsausbreitung nach diesem Gesetz kommt in elektrophysiologischen Präparaten häufig vor^{2, 27, 46}, sie wird „elektrotonische Ausbreitung“ genannt. Das Dekrement c hängt meist von der Frequenz ab, die elektrotonische Ausbreitung verursacht dann Verzerrungen; auf Seite 308 wurde bereits beschrieben, wie solche „elektrotonischen Verzerrungen“ zustandekommen.

Kompliziertere Anordnungen, wie z. B. eine mehrfache Schichtung aneinandergrenzender Räume verschiedener Leitfähigkeit lassen sich nicht mehr geschlossen berechnen.

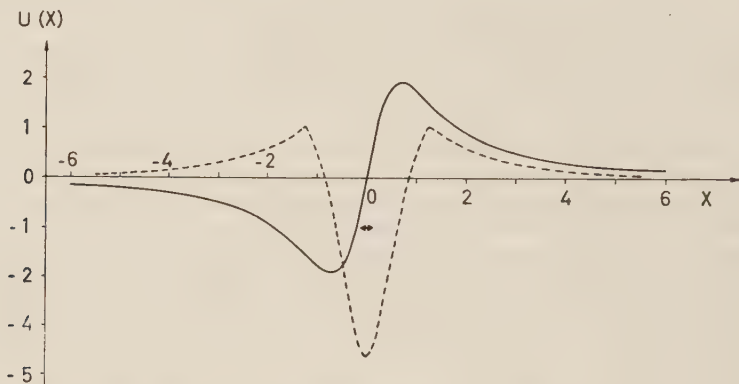


Abb. 7. Spannungsverlauf beim „Abtasten“ einer Stromquelle im Volumenleiter. Als Stromquelle ist ein Dipol angenommen (Doppel-Pfeil unter dem 0-Punkt), der senkrecht im Abstand r unter dem Nullpunkt der Abtaststrecke (X-Achse) liegt. Teilung der X-Achse in Vielfachen von r . Y-Achse: Spannung zwischen den beiden Elektroden in willkürlichen Einheiten. Ausgezogene Kurve: Eine Elektrode ist „unendlich weit“ von der Spannungsquelle entfernt, die andere wird längs der X-Achse verschoben. Unterbrochene Kurve: Beide Elektroden werden längs der X-Achse verschoben, ihr gegenseitiger Abstand ist fest und gleich r . Als jeweiliger Ort der „Doppelelektrode“ auf der X-Achse ist die Mitte zwischen beiden Elektroden angenommen. Man beachte: Der Bereich, in dem eine nennenswerte Spannung abgegriffen werden kann, ist gegenüber der ausgezogenen Kurve eingengt; dafür kann in unmittelbarer Nähe der Spannungsquelle mit der Doppelelektrode eine größere Spannung abgegriffen werden.

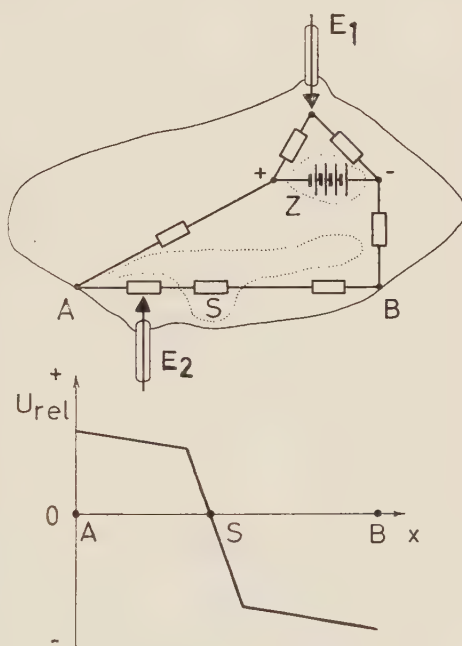
Bei extracellulärer Ableitung kann nur ein kleiner Bruchteil des Aktionspotentials einer erregten Zelle abgegriffen werden, und zwar aus zwei Gründen: 1. Die Stromdichte (bzw. Spannung) nimmt mit der Entfernung von der Zelle ab, siehe oben. 2. Bei extracellulärer Ableitung liegt eine Elektrode im günstigsten Fall direkt an der Außenseite des erregten Membranbereichs; die innere Seite der Membran, also der andere Pol der Spannungsquelle, ist über das Innere der Zelle und ferner gelegene Membranbereiche an die zweite Elektrode angeschlossen. Über diese relativ großen Widerstände fällt der größte Teil der Spannung ab. An den Außenseiten der Zelle, also am Eingang des Übertragers „Gewebe“, liegt nur ein Bruchteil — $1/10$ bis $1/1000$ — des Aktionspotentials.

An zwei wichtigen Beispielen sei die Frage der Stromverteilung noch näher erörtert.

a) Die Lokalisation von Spannungsquellen: Bei elektrophysiologischen Untersuchungen tritt häufig die Frage nach dem Ursprungsort bestimmter Aktionspotentiale auf. Die Lage der erregten Zellen kann unter Umständen folgendermaßen bestimmt werden: Das

Präparat wird mit einer geeigneten Elektrodenanordnung abgetastet; die abgegriffenen Spannungen zeigen eine bestimmte räumliche Verteilung, aus der man auf die Lage der Spannungsquelle schließen kann. Die abgegriffene Spannung sollte bei Näherung der Elektroden an die Spannungsquelle rasch zunehmen und in unmittelbarer Nähe der Spannungsquelle das Vorzeichen umkehren (vgl. z. B. ^{27, 32, 36–42}), Abb. 7. Diese Methode ist prinzipiell zwar richtig, kann aber leicht zu Fehlschlüssen führen. Die abgegriffene Spannung nimmt auch dann zu, wenn sich die Elektrode einem Gebiet höheren Widerstands nähert, in dem der Spannungsabfall dementsprechend höher ist als in der Umgebung (vgl. ³³ und ⁵⁹).

Abb. 8. Schematische Darstellung eines zu Fehlschlüssen führenden Abtastversuchs. Oben: der untersuchte Gewebebereich; die „indifferente“ Bezugselektrode E_1 liegt fest, die Abtastelektrode E_2 wird längs der Strecke A-B verschoben. Die erregte Zelle Z ist als Batterie symbolisiert. Der punktiert umgrenzte Bereich in der Nähe der Abtaststrecke ist ein Gebiet mit hohem Widerstand. Die Widerstandsverteilung zwischen erregter Zelle und Elektroden ist als Schaltschema eingezeichnet. Der Widerstand bei S ist wesentlich größer als die anderen eingezeichneten; diese werden untereinander als etwa gleich groß angenommen. Unten: Die Spannungsverteilung längs der Abtaststrecke. Abszisse: Abtaststrecke, Ordinate: Spannung in willkürlichen Einheiten. Beim Abtasten des Gewebes ändert sich die Spannung bei S besonders stark; der Spannungsverlauf — ähnlich dem in Abb. 7, ausgezogene Kurve — täuscht bei S eine Spannungsquelle vor.



Ferner haben alle biologischen Spannungsquellen eine bestimmte Richtcharakteristik, da sie zumeist durch Dipole angenähert werden können. Bei bestimmten Lagen der Elektroden ist es deshalb möglich, daß in weiterer Entfernung von der Spannungsquelle größere Spannungen abgetastet werden können, als an einer nahe der Quelle gelegenen Stelle. Sind die erregten Zellen in ein räumlich ausgedehntes, inhomogenes Gewebe eingebettet, dann kann auch durch bestimmte Widerstandsverteilungen an irgend einer Stelle eine Vorzeichenumkehr auftreten (vgl. ^{28, 42–45}). In Abb. 8 ist schematisch gezeigt, wie die erwähnten Fehler entstehen können. Die Frage nach der Lokalisation von erregten Zellen kann also in allseitig räumlich ausgedehnten Präparaten durch Abtastversuche niemals voll geklärt werden, ohne daß die Widerstands- und Stromverteilung genau bekannt ist. Dennoch ist diese Methode wertvoll

zur ungefähren Bestimmung. In der Klinik spielen solche Fragen eine große Rolle, z. B. bei der Lokalisation von Herden durch Abtasten des EEG³⁵.

b) Die Verzerrung von Aktionspotentialen durch die Stromverteilung in einem Volumenleiter: Ist ein Nerv, dessen Aktionspotentiale registriert werden sollen, in Luft

oder einen anderen Nichtleiter (Paraffinöl etc.) eingebettet, so leitet man monophasische Aktionspotentiale ab, wenn eine der beiden Elektroden an einer nicht erregbaren (demarktierten) Stelle des Nerven liegt. Während die Erregungswelle unter der „differenten“ Elektrode hinwegwandert, liegt eine Spannung zwischen den beiden Elektroden. Liegen beide Elektroden erregbaren Stellen an, so entstehen zwei Spannungsschüsse umgekehrten Vorzeichens, wenn die Erregungswelle nacheinander die beiden Elektroden passiert: ein diphasisches Aktionspotential.

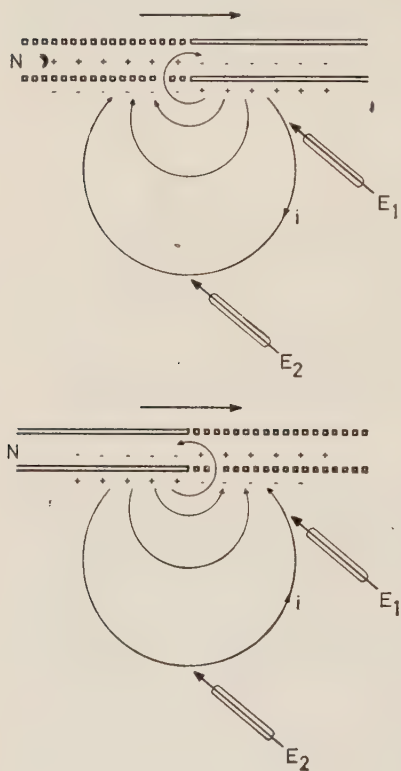


Abb. 9. Registrierung diphasischer Aktionspotentiale von einem Nerven im Volumenleiter. Die Richtung des Stromflusses i zwischen den beiden Elektroden E_1 und E_2 ist am Beginn (oben) und am Ende (unten) der wandernden Erregungswelle genau umgekehrt; dementsprechend werden nacheinander zwei Spannungsschüsse entgegengesetzten Vorzeichens registriert. N: Nervenfasern, erregte Stellen durchbrochen gezeichnet. Pfeil: Richtung der wandernden Erregungswelle. Ladungs- und Stromverteilung schematisch.

Wesentlich anders sind die Verhältnisse, wenn ein Nerv in einem Volumenleiter eingebettet ist. Hier wird man stets mehrphasische, also „verzerrte“ Aktionspotentiale ableiten (selbst wenn der umgebende Leiter völlig homogen ist). Die Aktionsspannung des Nerven verursacht im umgebenden Leiter einen Stromfluß. Die Spannung zwischen den beiden Elektroden, die sich im Leiter befinden, wird von der Richtung und der Stärke des Stromflusses zwischen ihnen bestimmt. In Abb. 9 ist angenommen, daß eine der beiden Elektroden dicht am Nerven liegt, die andere weiter weg, also an einer „indifferenten“ Stelle. Die Richtung des Stromflusses zwischen den beiden Elektroden ist am Beginn und am Ende der wandernden Erregungswelle gerade umgekehrt (Abb. 9); Kopf und Ende der Erregungswelle verursachen also zwei Spannungsschüsse umgekehrten Vorzeichens, ein „diphasisches“ Aktionspotential. Liegen beide

Elektroden relativ nahe am Nerven, so wiederholt sich der Vorgang, wenn die Erregungswelle die zweite Elektrode passiert. Man registriert so zwei diphasische Aktionspotentiale. Der gegenseitige Abstand der Elektroden, ihre jeweilige Entfernung vom Nerven und die Länge und Wanderungsgeschwindigkeit der Erregungswelle bestimmen, in welcher Weise die einzelnen Phasen des komplizierten Aktionspotentials ausgebildet sind und wie weit sie sich überlagern. In einer Reihe von Arbeiten werden diese Fragen z. T. ausführlicher behandelt ^{5, 9, 28, 43, 45—47}.

Ist der Leiter, der den Nerven umgibt, außerdem inhomogen und hat er einen Frequenzgang, so wird das registrierte Aktionspotential noch weiter verzerrt (vgl. z. B. ³³); unter diesen Umständen können sehr komplizierte, polyphasische Aktionspotentiale entstehen.

5. Veränderungen der Übertragereigenschaften von Präparaten während eines Versuchs: Die Übertragereigenschaften von Präparaten können sich während eines Versuchs unter Umständen recht erheblich verändern. Da sie empfindlich von der Lage des Übertragers im Gewebe abhängen, genügen geringfügige Verschiebungen der Elektroden, z. B. infolge einer Erschütterung, um vielleicht recht erhebliche Änderungen zu verursachen.

Erst recht stören natürlich irgendwelche gröbere Eingriffe in das Präparat, eine Ausschaltung bestimmter Strukturen durch Schnitte, Thermo-kauterisation oder Exstirpation. So zeigen *Wiersma* und *Wright* ⁴⁴, daß das Vorzeichen der Aktionspotentiale von Krebsmuskeln beliebig umgekehrt werden kann, wenn vorhandene hochohmige Nebenschlüsse (Panzer-schale) vom Muskelpräparat entfernt oder künstliche Nebenschlüsse angebracht werden.

Von diesem Gesichtspunkt her läßt sich auch verstehen, daß die Form abgeleiteter Aktionspotentiale unter sonst gleichen Bedingungen von der geometrischen Form der Elektroden abhängt (vgl. ⁴³, da auch weitere Literatur). Man denke sich die verschieden geformten Elektroden in mehrere punktförmige Elektroden zerlegt, die einander parallel geschaltet sind. Je nach der Lage der gedachten Punktelektroden geben sie verschiedene Anteile zum Aktionspotential. (Außerdem sind großflächige Elektroden „Kurzschlüsse“ im Gewebe; sie verändern also die Stromverteilung.)

Häufig wird nicht genügend beachtet, daß sich die Impedanzen und ihre Ortskurven außerordentlich rasch und in weiten Grenzen mit dem Zustand des Präparats verändern können; dementsprechend verändern sich die Übertragereigenschaften. So berichtet *v. Bud* ⁴⁸, daß der Widerstand herauspräparierten Lebergewebes innerhalb einer Stunde um 50 % anstieg, während die gemessene Kapazität um 20 % absank. Längere Zeit danach waren diese Veränderungen wieder rückläufig. Auch die Ohmsche und kapazitive Leitfähigkeit von Muskelgewebe nimmt mit der Zeit ab ²⁴. Verschiedene Faktoren, die Widerstandsänderungen verursachen, sind (speziell in Hinblick auf Impedanzplethysmographie) von *Löfgren* ²² untersucht worden. Veränderungen der Impedanzen treten nicht nur bei absterbenden Geweben auf, sondern bei jeder Störung der physiologischen Bedingungen. Viele Faktoren können die Impedanzen des Gewebes beein-

flussen, z. B.: Ionengehalt und Zusammensetzung der umgebenden Flüssigkeit⁴, Pharmaka, speziell solche, die den Gefäßtonus verändern²², bestimmte Chemikalien wie Hyaluronidase⁴⁹, Saponin⁵⁰ und die Temperatur^{51, 52}. Besonders deutlich macht sich schließlich ein Austrocknen (oder zusätzliche Befeuchtung) des Präparats bemerkbar. So konnte z. B. Hoyle²⁸ vom Ocellennerv von *Locusta migratoria* neben dem elektronisch fortgeleiteten Retinogramm Spikes von den Fasern ableiten, während Parry⁵³ vom selben Präparat nur langsame Potentiale, also das Retinogramm, ableiten konnte. Hoyle hielt den Nerven nicht feucht, wie Parry, sondern ließ ihn etwas austrocknen und hatte dadurch andere Ableitungsverhältnisse.

B. Die Elektroden

Jede Elektrode hat mindestens eine Grenzfläche zwischen Metall und Elektrolyt (Phasengrenzfläche). Die dynamischen Eigenschaften derartiger Grenzflächen bei Stromdurchgang sind außerordentlich komplex^{54–56}. Der Widerstand der Phasengrenzfläche ist bei polarisierbaren und unpolarisierbaren Elektroden frequenzabhängig (Phasengrenzflächen-Impedanz). In beiden Fällen kann die Grenzfläche Ursache von Störspannungen und Nichtlinearitäten sein. Hier sollen im folgenden die prinzipiellen Eigenschaften der Grenzflächen besprochen werden, anschließend die Eigenschaften einiger gebräuchlicher Elektrodenanordnungen.

1. Störspannungen an den Elektroden: Elektroden zeigen stets Grenzflächenpotentiale (oder besser Potentialdifferenzen) gegenüber einer umgebenden elektrolytischen Flüssigkeit. Diese Spannungen, die bis zu einigen hundert mV betragen, stören bei Gleichspannungsmessungen und können außerdem physiologische Wirkungen zur Folge haben, z. B. eine Depolarisation der Zellmembranen. Die Grenzflächenpotentiale können in vielen Fällen durch eine möglichst symmetrische Elektrodenanordnung kompensiert werden. Da die Elektrodenpotentiale von vielerlei Bedingungen abhängen, ändern sie sich unter Umständen rasch und verursachen deshalb gelegentlich auch bei Wechselspannungsmessungen Störungen. So berichten Cater und Phillips⁵⁷, daß blanke Platinelektroden in Muskelgewebe bei Sauerstoffgabe ihr Potential innerhalb weniger Minuten um 50–100 mV ändern, bei Vergiftung des Präparats mit Kohlenmonoxyd in einigen Sekunden sogar um fast 500 mV. Diese Potentialschwankungen sind vermutlich die Folge von Veränderungen des Sauerstoffdrucks an der in dieser Hinsicht besonders empfindlichen Platinelektrode. Weiterhin sind Elektrodenpotentiale abhängig von der Konzentration und Zusammensetzung der umgebenden Flüssigkeit, vom pH, von der Temperatur und von der Stromstärke an der Elektrode. Schließlich können Alterungserscheinungen, sogenannte „Vergiftungen“ der Elektrodenoberfläche und, vor allem bei sehr kleinflächigen Metallmikroelektroden, Umlagerungserscheinungen in der Oberflächenstruktur die Elektrodenpotentiale ändern. Bei Silber-Silberchlorid-Elektroden kann eine Belichtung störende Potentialschwankungen auslösen.

2. Linearität: Über den linearen Arbeitsbereich von Elektroden, wie sie in elektrophysiologischen Experimenten verwendet werden, liegen kaum Untersuchungen vor. Grundsätzlich können sich bei Spannungen von 10—100 mV bereits Nichtlinearitäten an der Elektrode bemerkbar machen⁵⁵. Bei Reizversuchen und bei intracellulärer Ableitung werden derartige Spannungen erreicht. Angaben über Nichtlinearitäten und Alterungserscheinungen gibt *Buchthal*⁴³, auch bei Kapillarmikroelektroden sind Nichtlinearitäten in der Literatur erwähnt⁵⁸.

3. Der Frequenzgang von Elektroden: Jede der zwei Elektroden einer elektrophysiologischen Versuchsanordnung ist ein frequenzabhängiger Widerstand; zwischen den beiden Elektroden liegen Nebenschlüsse, die mitunter ebenfalls frequenzabhängig sind. Es ist bei der hier angewandten Betrachtungsweise zweckmäßig, den Eingangswiderstand des Verstärkers mit zu den Nebenschlüssen zu rechnen und sich den Verstärker dementsprechend als einen Übertrager mit unendlich hohem Eingangswiderstand (statischer Spannungsmesser) zu denken. Das Schalt-schema des Übertragers „Elektroden“ (Abb. 5 c und 5 d) ist dann ein Spannungsteiler. Das dynamische Verhalten kann auf zwei Wegen bestimmt werden:

1. In eine der Zuleitungen zu den Elektroden wird eine geeignete Spannungsquelle eingeschaltet, mit der Sprungspannungen (bzw. Stromstöße) erzeugt werden können; die Elektroden befinden sich in einer Leitfähigkeitslösung. Die Übergangsfunktion des Elektrodensystems kann so unmittelbar bestimmt werden.

2. Die Frequenzabhängigkeit (Ortskurve) der Teilwiderstände wird gemessen und die Ausgangsspannung berechnet. Der Elektrodenwiderstand wird in Abhängigkeit von der Frequenz in einem elektrolytischen Trog (Blutersatzflüssigkeit) mit einer Wechselstrommeßbrücke bestimmt. Der gemessene Widerstand setzt sich aus drei in Serie geschalteten Anteilen zusammen: dem Widerstand des die Elektrode umgebenden Elektrolyten, der Impedanz der Phasengrenzfläche und dem Längswiderstand (Leitungswiderstand) der Elektrode selbst. Je nach Meßfrequenz und Art der Elektrode überwiegt der eine oder andere Anteil. Bei Kapillarmikroelektroden sind neben dem hohen Längswiderstand der Elektrolytfüllung in der Kapillare die anderen Anteile vernachlässigbar. Bei Metallmikroelektroden, die bis zur Spitze isoliert sind, überwiegt bei hohen Frequenzen der Widerstand des die Elektrode umgebenden Elektrolyten, bei mittleren und tiefen Frequenzen wird der Gesamtwiderstand dagegen weitgehend von der Phasengrenzflächenimpedanz bestimmt. Diese Impedanz ist umgekehrt proportional der Elektrodenfläche, nimmt also mit $1/r_o^2$ zu (r_o = Radius der als Halbkugel gedachten Elektrodenspitze). Je kleinflächiger die Elektrode, desto mehr fällt die Grenzflächenimpedanz ins Gewicht, da der Widerstand des die Elektrode umgebenden Elektrolyten nur mit $1/r_o$ zunimmt. Der Übergangswiderstand des Elektrolyten um die Elektrode kann analog dem Übergangswiderstand von Bodenerdern berechnet werden. Man denke sich die Flüssigkeit um die Elektrode herum

in „Zwiebelschalen“ aufgeteilt. Jede dieser Schalen der Dicke dr und der Oberfläche $4r^2\pi$ hat einen Widerstand $dR = dr/4r^2\pi\sigma$, wobei σ die Leitfähigkeit des Elektrolyten ist. Integrieren über alle Schalen von r_0 (Elektrodenoberfläche) bis ∞ (unendlich weit entfernt gedachte Gegenelektrode) liefert für eine kugelförmige Elektrode $R_u = 1/4\pi r_0\sigma$. Dieser Übergangswiderstand des die Elektrode umgebenden Elektrolyten hat bei

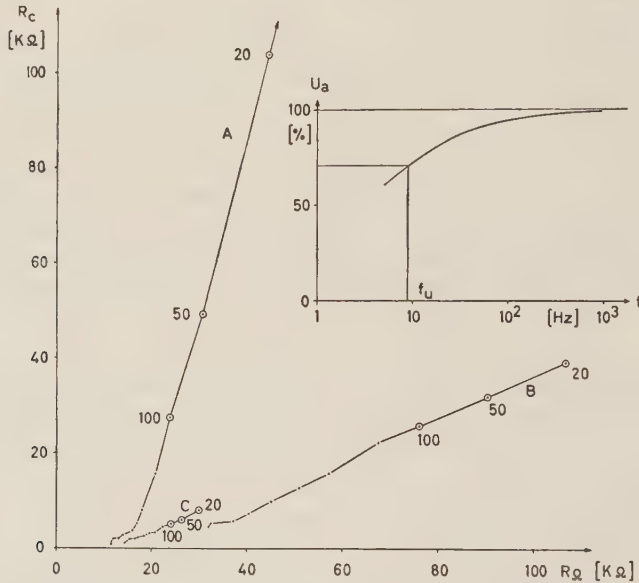


Abb. 10. Ortskurven verschiedener Elektroden. A: Blanke Silber-Elektroden, B: Silber-Silberchlorid-Elektroden, C: Silber-Silberchlorid-Elektroden, nach Marmont behandelt. Abmessungen der Elektroden in allen drei Beispielen gleich: Durchmesser ca. 0,3 mm, Länge ca. 0,2 mm. Meßanordnung: zwei gleiche Elektroden im Auge von *Calliphora erythrocephala*. Gemessen wird also die doppelte Impedanz einer Elektrode und die Impedanz des Gewebes. Letztere spielt aber, wie der Vergleich der Kurven zeigt, bei tiefen Frequenzen keine und bei hohen Frequenzen eine geringe Rolle neben der Impedanz der Elektroden. Meßfrequenzen für 20, 50 und 100 Hz neben den Meßpunkten eingetragen; die weiteren Meßpunkte liegen der Reihenfolge nach bei 200, 500, 10^3 , $2 \cdot 10^3$, $5 \cdot 10^3$, 10^4 , $2 \cdot 10^4$, $5 \cdot 10^4$ Hz. Man vergleiche die relativen Abstände der Meßpunkte auf den Ortskurven untereinander. Der Betrag der Impedanz unpolarisierbarer Elektroden (B und C) nimmt bei tiefen Frequenzen relativ sehr viel weniger zu als der polarisierbarer (A). Einschaltbild: Frequenzgang der effektiven Eingangsspannung eines Gleichspannungsverstärkers von 0,5 MΩ Eingangswiderstand bei Verwendung der Elektrode A, vgl. auch Abb. 5 d. Abszisse: Frequenz in Hz, log. Maßstab. Ordinate: Eingangsspannung am Gitter der ersten Verstärkerröhre in % des Maximalwerts bei hohen Frequenzen. Die untere Grenzfrequenz des Systems liegt etwa bei 10 Hz. (eigene Messungen, unveröffentlicht).

der Ableitung von Aktionspotentialen keinerlei Einfluß (allenfalls trägt er seinen Teil zum Widerstandsrauschen des Verstärkers bei). Bei Reizversuchen ist aber zu beachten, daß die im Gewebe abfallende Spannung in unmittelbarer Nähe der Elektrode infolge der hier dicht zusammengedrängten Stromlinien am größten ist. 90 % der am Gewebe liegenden Spannung fallen in einem Bereich ab, der innerhalb einer Kugel vom zehnfachen Elektrodendurchmesser liegt.

Will man den Übergangswiderstand des Elektrolyten zur Bestimmung des „echten“ Elektrodenwiderstands eliminieren, so muß man ihn entweder berechnen oder abschätzen (für eine Kugelelektrode siehe oben), oder man bestimmt den Gesamtwiderstand bei sehr hohen Frequenzen, wo die Grenzflächenimpedanz gegen Null strebt; schließlich kann man auch mehrere Elektrolyten verschiedener bekannter Leitfähigkeit verwenden und so den von der Leitfähigkeit unabhängigen Anteil, die Phasengrenzflächenimpedanz, ermitteln.

Der Widerstand der Phasengrenzfläche einer Elektrode ist, ähnlich wie der Gewebewiderstand, ein komplexer Widerstand. Während des Stromdurchgangs häufen sich an der Grenzfläche Ladungen an, sie hat also kapazitive Eigenschaften. Der Phasenwinkel zwischen Strom und Spannung an der Grenzfläche ist im allgemeinen wenig frequenzabhängig, die Ortskurven von Elektroden lassen sich daher meist innerhalb weiter Bereiche durch Geraden in der komplexen Ebene annähern. Bei unpolarisierbaren Elektroden, wie z. B. der Calomel- oder Silber-Silberchlorid-elektrode, ist der Phasenwinkel meist nicht viel größer als 45° ($\operatorname{tg} \varphi \sim 1$). Die Ortskurven der Grenzflächenimpedanz sind also mäßig steil ansteigende Geraden, die durch den Nullpunkt des Koordinatensystems gehen, Abb. 10. Der Betrag der Impedanz ist proportional der Wurzel aus dem Kehrwert der Frequenz. Bei polarisierbaren Elektroden (blankes Metall) ist der Phasenwinkel ebenfalls unabhängig von der Frequenz, aber wesentlich größer ($\operatorname{tg} \varphi \gg 1$). Die Ortskurven dieser Elektroden sind also steil ansteigende Geraden durch den Ursprungspunkt. Abb. 10. Der Betrag der Impedanz ist hier umgekehrt proportional der Frequenz, der Wechselstromwiderstand polarisierbarer Elektroden nimmt also bei tiefen Frequenzen sehr viel rascher zu als der unpolarisierbarer (vgl. in Abb. 10).

Bei der Messung von Elektrodenwiderständen sind zwei wesentliche Gesichtspunkte zu beachten:

1. Da die Elektrodenwiderstände frequenzabhängig sind, müssen sie in einem Frequenzbereich bestimmt werden, der alle bei der Ableitung von Aktionspotentialen vorkommenden Frequenzkomponenten umschließt.

2. Die Meßspannung soll die in physiologischen Versuchsanordnungen vorkommenden Spannungen nicht wesentlich überschreiten. Bei Spannungen von über 10—100 mV machen sich die Nichtlinearitäten der Grenzflächenimpedanz bemerkbar, man erhält so ein falsches Bild von den Eigenschaften der Elektrode. Zudem können höhere Spannungen und länger anhaltender Stromfluß die Elektrode erheblich verändern^{43, 56, 58}. Eigene Messungen an Stahlmikroelektroden haben gezeigt, daß bei längeren Messungen mit 100 mV Änderungen des Elektrodenwiderstands um mehr als 100 % auftreten können (unveröffentlicht).

4. Die Übertragereigenschaften gebräuchlicher Elektroden:

- a) Kapillarmikroelektroden: Diese, vor allem bei intracellulären Ableitungen häufig verwendeten Elektroden^{14, 39, 40, 59—66} bestehen aus einer fein ausgezogenen Glaskapillare mit einem Spitzendurchmesser von meist weniger als 1μ . Die Kapillare wird mit 2- oder 3mol KCl-Lösung gefüllt und an eine großflächige, unpolarisierbare Elektrode angeschlossen. Da die Phasengrenzflächenimpedanz der großflächigen, un-

polarisierbaren Elektrode klein ist, kann dieser Anteil des Elektrodenwiderstands gegenüber dem extrem hohen Ohmschen Widerstand der Kapillarfüllung vernachlässigt werden. Als Gegenelektrode dient eine zweite, irgendwo an das Gewebe angelegte, großflächige unpolarisierbare Elektrode. Der Widerstand des Gewebes zwischen der „angestochenen“ Zelle und der indifferenten Elektrode „verlängert“ diese bis dicht an die Kapillarelektrode heran. Auch die Impedanzen des Gewebes und der zweiten Elektrode können aus dem oben genannten Grund vernachlässigt werden. Kapillarmikroelektroden sind bei tiefen und mittleren Frequenzen daher vollkommen frequenzunabhängig; sie eignen sich gut zur Messung von Ruhepotentialen und von Aktionspotentialen. Die außerordentlich hohen Längswiderstände der dünnen und langen Kapillaren haben aber einige Nachteile. Bei üblichen Mikroelektroden für intracelluläre Messungen liegt der Elektrodenlängswiderstand bei 10^7 – 10^8 Ohm. Der Verstärkereingang muß also extrem hochohmig sein, sonst fällt die Meßspannung über der Kapillarmikroelektrode ab und nur ein Bruchteil davon wird am Verstärkereingang wirksam. Elektrometerröhren oder Kathodenfolger sind als Eingangsstufe im Verstärker unbedingt erforderlich. Die obere Grenzfrequenz von Kapillarmikroelektroden liegt wegen des hohen Längswiderstands häufig so niedrig, daß bei der Ableitung rascher Aktionspotentiale Verzerrungen auftreten. Der Elektrolytleiter im Inneren der Kapillare und die umgebende Gewebsflüssigkeit, die nur durch die dünne Glaswand voneinander getrennt sind, wirken zusammen als ein Zylinderkondensator. Da die Wandstärken der Kapillaren sehr gering sind, ergeben sich immerhin Kapazitäten von ca. 1 pf je mm Kapillare. Längswiderstand und Querkapazität bilden zusammen einen „Kettenleiter“, Abb. 5 c, dessen Ausgangsspannung bei hohen Frequenzen stark abfällt (vgl. Abb. 4 a). Die Ausgangsspannung kann bereits zwischen 100 und 1000 Hz merklich abnehmen, die Zeitkonstanten werden in der Literatur mit 30–150 μ sec angegeben, dem entsprechen obere Grenzfrequenzen von 1000–6000 Hz^{63–67}. Durch geeignete Maßnahmen muß der Frequenzgang des Gesamtsystems: Elektroden und Verstärker — so abgeglichen werden, daß die Zeitkonstante nicht größer als 15–30 μ sec ist, die obere Grenzfrequenz also etwa bei 10 kHz liegt. Entweder wird der Frequenzgang des Verstärkers bei hohen Frequenzen durch Rückkopplung angehoben, oder durch Gegenkopplung bei tiefen Frequenzen gedrückt, sodaß der Spannungsabfall an der Mikroelektrode bei hohen Frequenzen im Verstärker kompensiert wird^{63, 64, 66–70}. Eine weitere Störung kann bei intracellulärer Ableitung mit Kapillarmikroelektroden auftreten: Bei hohen Frequenzen kann der kapazitive Querwiderstand der Glaswand vergleichbar groß oder kleiner werden, als der sehr hohe Längswiderstand. So ist es möglich, daß hochfrequente Aktionspotentiale dicht benachbarter Zellen trotz der Isolierung bis zur Spitze auf kapazitivem Wege aufgefangen werden und sich dem Aktionspotential der „angestochenen“ Zelle überlagern (vgl. auch^{63, 71, 72}). Schließlich sei bemerkt, daß auch an den Glaskapillaren Kontaktspannungen bis zu 40 mV und Widerstandsänderungen bei Stromfluß beobachtet worden sind^{58, 63}. Beide Erschei-

nungen beruhen auf elektro-osmotischen Vorgängen und zeigen sich besonders deutlich, wenn die Mikroelektroden durch Kochen in KCl-Lösung gefüllt worden sind. Demnach dürfte es vorteilhaft sein, die Elektroden trotz des umständlicheren Verfahrens kalt zu füllen ^{60, 63, 73}.

b) **Kleinflächige Metallelektroden:** Metallmikroelektroden sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden ^{32, 42, 74—84}. Sie sind meist recht einfach herzustellen und werden gern verwendet, weil sie niedrigere Widerstände als Kapillarmikroelektroden haben. Dies stimmt jedoch nur für hohe und mittlere Frequenzen. Bei tiefen Frequenzen (unter 100 Hz) steigt die Grenzflächenimpedanz so stark an, daß die Elektroden sogar hochohmiger werden können als Kapillarmikroelektroden. Für die Messung langsamer Potentiale bieten also Metallmikroelektroden keinerlei Vorteile gegenüber den Kapillarelektroden, zumal sie recht inkonstant sein können. Gleichspannungsmessungen werden durch die hohen und schwankenden Polarisierungseffekte gestört. Da der Gesamtwiderstand der Metallmikroelektroden von der Grenzflächenimpedanz bestimmt wird, muß der Verstärkereingang auch hier sehr hochohmig sein, wenn man einen einigermaßen brauchbaren Frequenzgang erzielen will, Abb. 5 d. Auch Metallelektroden mit größerer Fläche haben noch beachtliche Impedanzen bei tiefen Frequenzen. Abb. 10, Kurve A zeigt die Ortskurve einer Nadel-Elektrode aus blankem Silber (Durchmesser ca. 0,3 mm, 0,2 mm tief im Gewebe steckend). Bei 10 Hz (in der Kurve nicht mehr eingetragen) ist der Betrag der Impedanz dieser Elektrode bereits größer als 200 kOhm; ist die Elektrode an einen Gleichspannungsverstärker mit 0,5 MOhm Eingangswiderstand angeschlossen, so ist die untere Grenzfrequenz des Gesamtsystems (trotz Gleichspannungsverstärkung!) bereits erreicht. Das Einschaltbild in Abb. 10 gibt den Frequenzgang für den betrachteten Fall wieder.

Metallmikroelektroden eignen sich aber vorzüglich zur Ableitung rascher Vorgänge (Spikes von Nervenfasern), da sie bei hohen Frequenzen keinerlei Verzerrungen verursachen.

c) **Großflächige Elektroden:** Großflächige Elektroden verursachen im allgemeinen wenig Schwierigkeiten. Ihr Widerstand ist gering, er kann meist vernachlässigt werden. Es ist lediglich zu fordern, daß die Elektrodenpotentiale möglichst konstant sind. Angaben über die Eigenschaften verschiedener Elektrodentypen zur Impedanzmessung am Nerven gibt Visser ⁸⁵. Besonders günstig für viele Messungen, wo keine Mikroelektroden benötigt werden, sind Elektroden nach Marmont ⁷⁹: Silber-Silberchlorid-Elektroden werden ca. 1 min in photographischem Entwickler gebadet. In der Chloridschicht scheiden sich feinste Silberkörnchen ab, die die Elektrodenimpedanz stark herabsetzen. Ein dünner Gelatineüberzug verbessert die Eigenschaften der Elektrode noch weiter. Abb. 10 zeigt die Ortskurven für etwa gleichgeformte Elektroden aus Silber, blank, chloriert und nach Marmont behandelt.

IV. Schlußfolgerungen

In den letzten Jahren ist eine große Zahl von Büchern und Einzelveröffentlichungen erschienen, in denen die Übertragereigenschaften von Verstärkern behandelt werden 7, 8, 10—12, 63, 64, 66—70, 86—89. Es ist daher überflüssig, hier auf Verstärker speziell einzugehen. Im Rahmen dieses Berichts soll lediglich betont werden, daß man durch geeignet konstruierte Verstärker die Fehler der anderen Übertrager der Versuchsanordnung wenigstens teilweise kompensieren kann (vgl. S. 306 und S. 320). Diese Tatsache zeigt besonders deutlich, wie vorteilhaft es ist, eine komplizierte Meßanordnung als Übertragerkette zu betrachten: Oft ist es weder möglich noch nötig, ein ungünstiges dynamisches Verhalten eines Einzelübertragers zu verbessern. Für eine verzerrungsfreie Registrierung sind die Übertragereigenschaften der Gesamtanordnung entscheidend; man kann also an der Stelle der Übertragerkette eingreifen, wo dies technisch am leichtesten möglich ist. Darüber hinaus lehrt die Übertragertheorie, welchen Anforderungen die einzelnen Glieder einer Registrieranordnung genügen müssen, damit die Registrierung den physiologischen Vorgang getreu wiedergibt. Schließlich erlaubt die Übertragertheorie, die mit einer unvollkommenen Anordnung gewonnenen Ergebnisse kritisch zu beurteilen. Leider wird diese Möglichkeit oft vernachlässigt, da es meist hoffnungslos erscheint, den sehr komplizierten Aufbau einer physiologischen Versuchsanordnung zu überblicken. Hier kann die Übertragertheorie weiterhelfen, und es ist zu hoffen, daß sich diese fruchtbare Betrachtungsweise mehr und mehr durchsetzen wird.

Zusammenfassung

Bei der Ableitung von Aktionspotentialen sind zwischen die aktive Zelle und das Registrierinstrument mehrere Systeme eingeschaltet, die die Meßspannung übertragen: das Gewebe des biologischen Präparats, die Elektroden und der Verstärker. Die typischen Eigenschaften dieser Übertrager werden analysiert. Eine derartige übertragertechnische Analyse ist für elektrophysiologische Versuche unerlässlich: Sie ermöglicht die Auswahl der geeignetsten Methode und die kritische Beurteilung der Versuchsergebnisse.

Summary

When action-potentials are lead off, various systems transmitting the voltage to be measured are interposed between the active cell and the recording apparatus: the tissue of the biological preparation, the electrodes and the amplifier. The characteristic properties of these transmitters have been analyzed. An analysis of this kind is indispensable for electro-physiological experiments. By this means it is possible to select the proper methods and to assess critically the experimental results.

Résumé

On intercale lors de la dérivation de potentiels d'action entre la cellule active et l'instrument d'enregistrement plusieurs systèmes qui transmettent la tension de mesure; le tissu de la préparation biologique, les électrodes et l'amplificateur. On analyse les propriétés typiques de ces transmetteurs. Cette analyse est indispensable pour les expériences électrophysiologiques: elle permet de choisir la méthode appropriée et de porter un jugement critique sur les résultats d'expérience.

Schrifttum

- 1 Eckelmann, E., Mitt. Elektro-Spezial GmbH, Hamburg, 2 (1954): 10 —
- 2 Schaefer, H., Elektrophysiologie, Bd. I, Wien 1940 — 3 Stämpfli, R., Erg. Physiol. 47 (1952): 70 — 4 Cole, K. S., NMRI, Lecture a. Review Series 1954, Nr. 54—6 — 5 Lorente de Nó, R., Stud. Rockefeller Inst. 131 u. 132, 1947 —
- 6 Tasaki, I., Nervous Transmission, Springfield, Ill., 1953 — 7 Dickinson, C. J., Electrophysiological Technique, London 1950 — 8 Withfield, J. C., An Introduction to Electronics for Physiological Workers, London 1953 — 9 Schaefer, H. u. W. Trautwein, Pflügers Arch. 253 (1951): 152 — 10 McFee, R., Rev. sc. Instr. 21 (1950): 770 — 11 Haapanen, L., Rev. sc. Instr. 23 (1952): 337 — 12 Haapanen, L., J. Hyde and C. R. Skoglund, Acta physiol. Scand. 29, Suppl. 106 (1953): 394 — 13 Floyd, W. F., in Butler, S. 269 — 14 Jenerick, H. P., J. Cellul. Comp. Physiol. 42 (1953): 427 — 15 Gougerot, L. et J. Bulliard, Compt. rend. Soc. biol. 144 (1950): 768 — 16 Cole, K. S. and H. J. Curtis, in: Glasser, O., Medical Physics, Vol. II, P. 82, Chicago 1950 — 17 Floyd, W. F., in Butler, S. 229 — 18 Cole, K. S., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1 (1933): 107 — 19 ders., ebda. 1 (1933): 131 — 20 Cole, K. S. and R. H. Curtis, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 4 (1936): 73 — 21 Iwamura, T., Cytologia 17 (1952): 322 — 22 Löfgren, B., Acta physiol. Scand. 23, Suppl. 81, 1951 — 23 Lullies, H., Pflügers Arch. 221 (1929): 296 — 24 Schwan, H., Zschr. Naturforsch. 9b (1954): 245 — 25 Labes, R. u. H. Lullies, Zschr. Biol. 93 (1932): 211 — 26 Tischner, H., Zschr. Naturforsch. 9b (1954): 654 — 27 Bernhard, C. G., J. Neurophysiol. 5 (1942): 32 — 28 Hoyle, G., J. exper. Biol. 32 (1955): 397 — 29 Bernhard, C. G., Acta physiol. Scand. 1, Suppl. 1, 1940 — 30 Granit, R., Receptors and Sensory Perception, New Haven 1955 — 31 Diecke, F., Zschr. Naturforsch. 9b (1954): 713 — 32 Burkhardt, D., Zschr. vergl. Physiol. 36 (1954): 595 — 33 Schlote, F. W., Zschr. vergl. Physiol. 37 (1955): 373 — 34 Schaefer, H. u. W. Trautwein, Pflügers Arch. 251 (1949): 417 — 35 dies., Arch. Psychiatr. 183 (1949): 175 — 36 Florey, E., Zschr. Naturforsch. 10b (1955): 591 — 37 Katz, B., J. Physiol. 111 (1950): 248 — 38 ders., ebda. 111 (1950): 261 — 39 Ottoson, D. and G. Svaetichin, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 17 (1952): 165 — 40 dies., Acta physiol. Scand. 29, Suppl. 106 (1953): 538 — 41 Tomita, T., Jap. J. Physiol. 1 (1950): 111 — 42 Tomita, T. and A. Funaiishi, J. Neurophysiol. 15 (1952): 75 — 43 Buchthal, F., Ch. Guld and P. Rosenfalck, Acta physiol. Scand. 32 (1954): 200 — 44 Wiersma, C. A. G. and E. B. Wright, J. exper. Biol. 23 (1947): 205 — 45 Schoepfle, G. M., J. Neurophysiol. 10 (1947): 339 — 46 Svaetichin, G., Acta physiol. Scand. 24, Suppl. 86 (1951): 23 — 47 Tasaki, I. and N. Tasaki, Biochim. biophysica acta 5 (1950): 335 — 48 Bud, G. v., Zschr. Biol. 86 (1927): 108 — 49 Lüttgau, H.-Ch., Arch. exper. Path. Pharmacol. 221 (1954): 233 — 50 Sato, M. u. D. Schneider, Zschr. Naturforsch. 9b (1954): 644 — 51 Schwan, H., Zschr. Naturforsch. 3b (1948): 361 — 52 Paerisch, M. u. G. Schubart, Zschr. Biol. 105 (1953): 434 — 53 Parry, D. A., J. exper. Biol. 24 (1947): 211 — 54 Butler, J. A. V., Electrical Phenomena at Interfaces (in Chemistry, Physics and Biology), New York 1951 — 55 Gerri-scher, H., Zschr. Elektrochemie 58 (1954): 9 — 56 Schön, J., W. Mehl u. H. Gerri-scher, Zschr. Elektrochemie 59 (1955): 144 — 57 Cater, D. B. and A. F. Phillips, Nature 174 (1954): 121 — 58 Taylor, R. E., in: Jenerick u. Gerard — 59 Brind-ley, G. S., J. Physiol. 134 (1956): 339 — 60 Tasaki, I., E. H. Polley and F. Orrego, J. Neurophysiol. 17 (1954): 454 — 61 Jenerick, H. P. and R. W. Gerard, J. Cellul. Comp. Physiol. 42 (1953): 79 — 62 Ling, G. and R. W. Gerard, J. Cellul. Comp. Physiol. 34 (1949): 383 — 63 Nastuk, W. L., J. Cellul. Comp. Physiol. 42 (1953): 249 — 64 Nastuk, W. L. and A. L. Hodgkin, J. Cellul. Comp. Physiol. 35 (1950): 39 — 65 Tasaki, I., Jap. J. Physiol. 3 (1952): 73 — 66 Woodbury, J. W., J. Cellul. Comp. Physiol. 39 (1952): 323 — 67 Haapanen, L. and D. Ottoson, Acta physiol. Scand. 32 (1954): 271 — 68 Krakauer, S., Rev. sc. Instr. 24 (1953): 496 — 69 Macnicholl, E. F. Jr., NMRI, Research Report, Proj. No. 000 019.03.01 (1954) — 70 Solms, S. J., W. L. Nastuk and J. T. Alexander, Rev. sc. Instr. 24 (1953): 960 — 71 Easton, D. M., J. Neurophysiol. 18 (1955): 375 — 72 Fatt, P. and B. Katz,

J. Physiol. **115** (1951): 320 — 73 Kao, C.-Y., Science **119** (1954): 846 — 74 Caldwell, P. C., J. Physiol. **120** (1953): 31 P — 75 Dowben, R. M. and J. E. Rose, Science **118** (1953): 22 — 76 Galambos, R. and H. Davis, J. Neurophysiol. **6** (1943): 39 — 77 Howland, B., L. Y. Lettvin, W. S. McCulloch, W. Pitts and P. D. Wall, J. Physiol. **122** (1953): 24 P—25 P — 78 Granit, R. and G. Svaetichin, Uppsala läkaref. förh. **65** (1939): 161 — 79 Marmont, G., J. Cellul. Comp. Physiol. **34** (1949): 351 — 80 Gray, J. A. B. and G. Svaetichin, Acta physiol. Scand. **24** (1951): 278 — 81 Roeder, K. D., Science **104** (1946): 425 — 82 Svaetichin, G., Acta physiol. Scand. **24**, Suppl. 86, 1951 — 83 Weale, R. A., Nature **167** (1951): 529 — 84 Worst, J., Nature **168** (1951): 749 — 85 Visser, P., Acta physiol. pharmacol. Neerl. **2** (1951): 505 — 86 Bishop, P. O. and E. J. Harris, Rev. sc. Instr. **21** (1950): 366 — 87 Haapanen, L., Acta physiol. Scand. **29**, Suppl. 106 (1953): 157 — 88 Offner, F. F., Rev. sc. Instr. **25** (1954): 579 — 89 Müller-Lübeck, K., Der Kathodenverstärker in der elektronischen Meßtechnik; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956.

In den folgend genannten Büchern werden technische Übertrager eingehend behandelt: Bartels, H., Grundlagen der Verstärkertechnik, Leipzig 1949 — Elmore, W. C. and M. Sands, Electronics; New York, Toronto, London 1949 — Küpfmüller, K., Einführung in die theoretische Elektrotechnik, 5. Aufl.; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955 — Oldenburg, R. C. u. H. Sartorius, Dynamik selbsttätiger Regelungen, Bd. 1, München 1951 — Oppelt, W., Kleines Handbuch technischer Regelvorgänge, Weinheim 1954.

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfasseramen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite. Mit der Übersendung der Niederschrift räumt der Einsender dem Verlag für die Dauer des urheberrechtlichen Schutzes das Recht ein, die photomechanische Vervielfältigung seines Beitrages durch gewerbliche Unternehmen zum innerbetrieblichen Gebrauch zu genehmigen.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten werden dem Verfasser berechnet.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Wandlungen in der Medizin

Gedanken zu einer Ganzheitsmedizin

Von Prof. Dr. K. KÖTSCHAU,
Bad Harzburg

230 Seiten. 1956. Ganzleinen DM 17.—



URBAN & SCHWARZENBERG
MÜNCHEN · BERLIN · WIEN

Wir bieten an aus den Gebieten

Biologie — Physiologie

- Wahrscheinlichkeitsrechnung, Fehlerausgleichung, Statistik.** Von G. Polya. — **Biometrik und Variationsstatistik.** Von P. Riebesell. Mit 32 Abb. 162 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 165) DM 21.—
- Methoden zur Ordnung biologischer Institutsbibliotheken.** Von A. Meyer. Mit 4 Abb. 58 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 198) DM 2.70
- Rationelle Organisation von biologischen Instituten. Rationelle Technik der geistigen Arbeit des Forschers.** Von S. Tschachotin. Mit 67 Abb. 106 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 318) DM 6.60
- Methodik der Entwicklungsmechanik.** Von D. Barfurth, H. Braus, K. Herbst. Mit 242 Abb. 684 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 A) DM 34.80
- Methodik der Nachahmung von Lebensvorgängen** durch physikalische Konstellationen. Von L. Rhumbler. Mit 99 Abb. 222 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 33) DM 12.—
- Meine entwicklungsmechanische Methodik.** Von W. Roux. Mit 2 weiteren Beiträgen. Mit 49 Abb. 146 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 110) DM 4.80
- Methoden der Muskel- und Nervenphysiologie.** Von L. Asher, E. Atzler, N. Bernstein... Mit 706 Abb., einer farb. und 2 Satztafeln. 1628 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 5 A, 1. und 2. Hälfte) DM 82.45
- Die Methode der Licht-Stromformung.** Reizstromerzeugung auf lichtelektrischer Grundlage. Von L. Nicolai. Mit 68 Abb. 90 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 424) DM 5.—
- Funktionen des Zentralnervensystems.** Von A. Böhme, J. ten Cate, W. Gärtner... Mit 282 Abb. und 6 Tafeln. 948 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 5 B) DM 43.85
- Technik der Lumbalpunktion.** Von V. Kafka. — **Untersuchung des Liquor cerebrospinalis.** Von V. Kafka und O. Schumm. — **Methodik des Wärmestiches.** Von E. B. H. Waser. Mit 39 Abb. und 1 farb. Tafel. 92 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 103) DM 2.70
- Methodik der Physiologie des Zentralnervensystems von Wirbeltieren.** Von W. Trendelenburg. Mit 101 Abb. 280 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 104) DM 7.95
- Untersuchung des überlebenden Zentralnervensystems.** Von H. Winterstein. — **Funktionsprüfung von Muskeln und Nerven beim Menschen.** Von G. Grund. Mit 36 Abb. 84 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 188) DM 3.90
- Methoden zur Erforschung der Funktionen des Kleinhirnes.** Von J. ten Cate. Mit 23 Abb. 96 Seiten (= Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Lfg. 364) DM 5.50